VOL. 107 OCTOMBRIE - DECEMBRIE 2003 ISSN: 0048-7848 Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusa în
INDEX MEDICUS
și în **MEDLINE**

Dorim să stabilim schimburi cu alte publicaţii.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch cinzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecér intercambio con otras publicaciones.

Revista Medico-Chirurgicală a fost fondată în anul 1887, primul număr apărând în luna ianuarie.
Revista Medico-Chirurgicală was establish in 1887, the first issue come out in January.

Sediul Societății de Medici și Naturaliști Iași

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Gabriel UNGUREANU
Doina AZOICĂI

Secretari de redacţie
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Florin MITU, Lucian Laurenţiu INDREI, Cristina CIJEVSCHI-PRELIPCEAN

Redactori
Ovidiu ALEXA, Mariana BERLESCU, Vasile Liviu DRUG, Carmen VULPOI, Mihaela MUNTEANU, Lucian BOICULESE, Corina DIMA-COZMA, Gabriel DIMOFTE, Cristina Gabriela TUCHILUŞ, Alexandru Dan CIOCHINĂ

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors:
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
The Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
6600 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact:
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 107/2003, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ
A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI" DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, Tel. 142980

Cont Banca Comercială, filiala Iaşi 45107222

SUMAR

EDITORIAL

A. Ivan, A. Cozma, Elena Luca: Epidemiologia modernă confruntată cu patologia infecţioasă şi neinfecţioasă 687

ACTUALITĂŢI

Anca Trifan, C. Stanciu: Therapy of Chronic Hepatitis B: Today and Tomorrow 689
I. Haulică, Daniela Boişteanu: Date noi privind neuroimunomodularea şi implicaţiile ei funcţionale 699
B. Gurzu, M. Costuleanu, Gh. Petrescu: Căi alternative de activare ale sistemului renină-angiotensină 710
C. Grigoraş: Astmul dificil. Aspecte clinico-patogenice 718
Anca Artenie, R. Artenie, Didona Ungureanu, I. Haulică, V. Artenie: Implicaţiile metilglioxalului în diabetul zaharat 727
Alina Pleşa: Tratamentul sindromului de colestază 733
Viorica Gavăt, C.D. Laba: Reziduuri de medicamente în alimentele de origine animală 737
Adriana Stanciu, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei, Alina Floarea-Strat: Celula granulară a capilarului sinusoid hepatic. Receptori 743
Luminiţa Agoroaei, Cornelia MIrcea, Elena Butnaru, Daniela Ilcenco, Maria Proca: Superoxid dismutaza şi catalaza la fumători 747
L. Miron: Tratamentul sistemic al cancerelor colo-rectale. Standarde actuale şi perspective 752

ARTICOLE ORIGINALE

Doina Mihalache, Alla Vâţă, Carmen Corcaci, M. Hurmuzache, Roxana Scurtu: Aspecte epidemiologice şi clinice ale hepatitei acute B în ultimul deceniu 759
Carmen Manciuc, Alla Vâţă, Elena Duca, Carmen Dorobăţ, Roxana Scurtu, V. Luca: Encefalite acute virale. Experienţa Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi în perioada ianuarie 2000 - martie 2003 763
F. Mitu, Magda Mitu, Elena Livadariu, Cornelia Onofrei, G.I Pandele: Este antrenamentul fizic util la pacienţii vârstnici cu disfuncţie cardiacă ischemică? 767
C. Băicuş, H.D. Bologiu, C. Tănăsescu, Anda Băicuş: Febra de origine necunoscută în România. II. Mijloace diagnostice. Studiu prospectiv multicentric pe 164 pacienţi 772
Olivia Dorneanu, L. V. Boiculese, Henriette Ries, Daniela Diculencu: Depistarea directă prin reacţia de legare în lanţ a complexului *Mycobacterium tuberculosis* în probe de lichid pleural 781
Aurica Rugină, Ingrid Miron, O. Brumaru, D. Moraru, I. Tansanu, Doina Georgescu, Doina Mihăilă: Supravieţuirea globală în limfoamele maligne la copil apreciată prin metoda Kaplan Maier 786
Doina Azoicăi, L.V. Boiculese, C. Rezuş, Mihaela Perjoiu, A. Ivan: Statistical epidemiological screening methods assessing certain biochemical markers 791
Carmen Anton, E. Anton, V.L. Drug, C. Stanciu: Influenţa hormonală a sarcinii asupra refluxului gastroesofagian 798
C. Rezuş, L.V. Boiculese, Elena Rezuş, V. Ambăruş, Rodica Ghiuru, O. Ciofea, A. Cosovanu: Indicele cardiotoracic - marker al evoluţiei cardiomiopatiei dilatative alcoolice 802
Cristina Bologa, M. Rusu, N. Ianovici, C. Tetraru, J. Hurjui, Cătălina Lionte, O. Petriş: Rolul determinării ionilor de calciu şi magneziu în LCR în coma etilico-traumatică 809
S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici: Valoarea determinării receptorilor steroizi în hiperplazia endometrială atipică 813

E. Tîrcoveanu, D. Niculescu, Şt. Georgescu, Elena Cotea, D. Vintilă, G. Dimofte, C.N. Neacşu, C. Lupaşcu, Felicia Crumpei, C. Cîrdei : Dilataţia chistică congenitală a căilor biliare la adult 817
L. Stoica, S. Cochron, P.E. Falcoz, D. Kaili, J.F. Boneville, J.P Etievent : Endovascular Treatment of the Traumatic Rupture of the Aortic Isthmus 822
Dana-Gabriela Pintilie, Carmen Lăcrămioara Zamfir, D. Păduraru, Cezara Răileanu : Particularităţile anastomozelor dintre trunchiul celiac şi artera mezenterică superioară la nivelul complexului duodeno-pancreatic 826
C. Pandeli, D.G. Goţia, F. Filip, R. Pandeli : Utilitatea operaţiei DUNN în tratamentul epifiziolozei extremităţii superioare a femurului 831
Doina Mihăilă, G. Aprodu, Cătălina Ionescu, Ingrith Miron, Elena Maxim, P. Plămădeală : Limite în diagnosticul histopatologic şi prognosticul neuroblastoamelor 834
Ivona Lupaşcu, Simina Vegheş, Valeria Solomiţchi, Cristina David, Iuliana Boian : Sonohisterosalpingografia ca metodă de evaluare a infertilităţii tubare 841
V. Gheorghiu, V.D. Radu, C. Costache, R. Ştefănescu : Uretrotomia optică : metodă modernă de tratament în stricturile uretrale 846
I. Costea, M.R. Diaconescu, R. Terinte, M. Glod, R. Chiriac, V. Bulimar : Hemoragia digestivă superioară. Consideraţii fiziopatologice şi implicaţii terapeutice 851
Cristina Petrescu, Doina-Alina Aslău, Sorina Doroftei, Brighitta Vlaicu, L.L. Indrei : Frecvenţa utilizării aditivilor alimentari în unele produse de larg consum 856
Marinela Păsăreanu, P. Plămădeală : Relevanţa diagnosticului histopatologic în amelogenza imperfectă 863
Odette Roguţ, Eugenia Ştefănescu, Ancuţa Apreotesei : Investigarea acţiunii antimicotice a unor derivaţi piridazinici 868
Lenuţa Profire, Gh. Dănilă, M. Nechifor : Cercetări privind proprietăţile cardiovasculare ale unor noi derivaţi metilxantinici 872

CAZURI CLINICE

Irina Popovici, Cătălina Dahorea, Aurica Rugină, Gabriela Coman : Boala diareică acută cu *Cyclospora cayetanensis* 877
Doina Butcovan, Gr. Tinică, E. Săndică, V. Diaconescu, Luminiţa Ivan, Cleopatra Borza, Lăcrămioara Păcuraru, M. Păcuraru, G.I.M. Georgescu : Corelaţii morfoclinice în timomul medular 881
Aurica Rugină, Stela Goţia, Evelina Moraru, Tania Rusu, Ingrid Miron, D. Apostol, Doina Mihăilă : Hemangioendoteliom la copil 886
E. Crauciuc, Florentina Pricop, Gh. Nadolu : Prolaps pelvi-perineal gradul III posthisterectomie subtotală 889
Şt.O. Georgescu, D. Lăzescu, L. Dubei, Felicia Crumpei, I. Stratan : Tratamentul minim invaziv al chistului hidatic pulmonar şi pleural 893
Carmen Monica Pop, Ruxandra Mioara Gherasim, C.D. Zamora, Milena Adina Man, Monica A.T. Goron : Limfom non-Hodgkin primar pleuro-pulmonar 903

TEHNICI ŞI METODE

L.V. Boiculese, Doina Azoicăi, Elena Rezuş, C. Rezuş, Olivia Dorneanu : Compararea mediilor populaţiilor folosind statistica ANOVA 906
P. Botez : Tratamentul chirurgical modern al chistului osos anevrismal prin utilizarea unui substitut osos sintetic (ceramica fosfocalcică - Cefarom®) 913
Laura Solovăstru : Examenul micologic direct în micozele cutanate superficiale 921
RECENZII
925
VIAŢA SMN
927

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Lorica Gavriliţă 933
Prof. Radu Ursache 935

INDEX

Index de autori 939
Index de cuvinte cheie 942

CONTENTS

EDITORIAL

A. Ivan, A. Cozma, Elena Luca : Modern Epidemiology Face to Infectious and Noninfectious Pathology 687

ADVANCES IN MEDICAL SCIENCES

Anca Trifan, C. Stanciu : Therapy of Chronic Hepatitis B : Today and Tomorrow 689
I. Haulică, Daniela Boişteanu : New Data Concerning the Neuroimmunomodulation and Its Functional Implications 699
B. Gurzu, M. Costuleanu, Gh. Petrescu : Alternative Pathways fro the Activation of the Renin-Angiotensin System 710
C. Grigoraş : Difficult Asthma. Clinico-pathogenical Aspects 718
Anca Artenie, R. Artenie, Didona Ungureanu, I. Haulică, V. Artenie : Implication of Methylglyoxal in Diabetes Mellitus 727
Alina Pleşa : Cholestatic Liver Disease. Up to Date 733
Viorica Gavăt, C.D. Laba : Drug Residues in Animal Origin Food 737
Adriana Stanciu, C. Cotuţiu, Cornelia Amălinei, Alina Floarea-Strat : Liver Pit Cell. Receptors 743
Luminiţa Agoroaei, Cornelia MIrcea, Elena Butnaru, Daniela Ilcenco, Maria Proca : Superoxid Dismutase and Catalase to Smokers 747
L. Miron : Systemic Treatment of Colorectal Cancers. Actual Standards and Perspectives 752

ORIGINAL PAPERS

Doina Mihalache, Alla Vâţă, Carmen Corcaci, M. Hurmuzache, Roxana Scurtu : Epidemiologic and Clinical Aspects of Acute B Hepatitis in the Past Decade 759
Carmen Manciuc, Alla Vâţă, Elena Duca, Carmen Dorobăţ, Roxana Scurtu, V. Luca : Acute Viral Encephalitis. Experience of the Infectious Diseases Hospital Iaşi between January 2000 - March 2003 763
F. Mitu, Magda Mitu, Elena Livadariu, Cornelia Onofrei, G.I Pandele : Is Physical Training Useful at Old Patients with Ischemic Heart Disease? 767
C. Băicuş, H.D. Boloşiu, C. Tănăsescu, Anda Băicuş : Fever of Unknown Origin in Romania. II. Diagnostic Procedures. Prospective Multicenter Study on 164 Patients 772
Olivia Dorneanu, L. V. Boiculese, Henriette Ries, Daniela Diculencu : Direct Detection by Ligase Chain Reaction of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Pleural Fluid Specimens 781
Aurica Rugină, Ingrid Miron, O. Brumaru, D. Moraru, I. Tansanu, Doina Georgescu, Doina Mihăilă : Global Survival Rate Calculated by Kaplan Maier Method in Children with Malignant Lymphomas 786
Doina Azoicăi, L.V. Boiculese, C. Rezuş, Mihaela Perjoiu, A. Ivan : Statistical Epidemiological Screening Methods Assessing Certain Biochemical Markers 791
Carmen Anton, E. Anton, V.L. Drug, C. Stanciu : Hormonal Influence on Gastroesophageal Reflux during Pregnancy 798
C. Rezuş, L.V. Boiculese, Elena Rezuş, V. Ambăruş, Rodica Ghiuru, O. Ciofea, A. Cosovanu : Cardiothoracic Index. Marker of Alcoholic Dilated Cardiomiopathy Evolution 802
Cristina Bologa, M. Rusu, N. Ianovici, C. Tetraru, J. Hurjui, Cătălina Lionte, O. Petriş : Role of Calcium and Magnesium Ions in CS Fluid in Ethylic-Traumatic Coma 809
S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici : Value of Steroid Receptors Assessment in Atypical Endometrial Hyperplasia 813

E. Tircoveanu, D. Niculescu, Şt. Georgescu, Elena Cotea, D. Vintilă, G. Dimofte, C.N. Neacşu, C. Lupaşcu, Felicia Crumpei, C. Cîrdei : Congenital Cystic Disease of the Biliary System in Adult 817
L. Stoica, S. Cochron, P.E. Falcoz, D. Kaili, J.F. Boneville, J.P Etievent : Endovascular Treatment of the Traumatic Rupture of the Aortic Isthmus 822
Dana-Gabriela Pintilie, Carmen Lăcrămioara Zamfir, D. Păduraru, Cezara Răileanu : The Anastomoses Between the Celiac Trunk and the Superior Mesenteric Artery in the Duodeno-pancreatic Complex. Features 826
C. Pandeli, D.G. Goţia, F. Filip, R. Pandeli : The Importance of Dunn's Procedure in the Treatment of Slipped Femural Epiphysis 831
Doina Mihăilă, G. Aprodu, Cătălina Ionescu, Ingrith Miron, Elena Maxim, P. Plămădeală : Limits in Neuroblastoma's Histopathological Diagnosis and Prognosis 834
Ivona Lupaşcu, Simina Vegheş, Valeria Solomiţchi, Cristina David, Iuliana Boian : Sonohysterosalpingography in the Assessment of Tubal Infertility 841
V. Gheorghiu, V.D. Radu, C. Costache, R. Ştefănescu : Internal Urethrotomy. A Modern Method in the Therapy of Urethral Strictures 846
I. Costea, M.R. Diaconescu, R. Terinte, M. Glod, R. Chiriac, V. Bulimar : Upper Digestive Haemorrhage. Physiopathologic and Therapeutic Considerations 851
Cristina Petrescu, Doina-Alina Aslău, Sorina Doroftei, Brighitta Vlaicu, L.L. Indrei : Food Additives Frequency in Mass Consumed Food Products 856
Marinela Păsăreanu, P. Plămădeală : Relevance of Histopathologic Diagnostic in Amelogenesis Imperfecta 863
Odette Roguţ, Eugenia Ştefănescu, Ancuţa Apreotesei : Investigation of Antimycotic Action of Pyridazinic Derivatives 868
Lenuţa Profire, Gh. Dănilă, M. Nechifor : Researches on Cardiovascular Properties of Some New Methyl-Xanthine Derivatives 872

CASE REPORTS

Irina Popovici, Cătălina Dahorea, Aurica Rugină, Gabriela Coman : Acute Diarrhea Associated with *Cyclospora cayetanensis* 877
Doina Butcovan, Gr. Tinică, E. Săndică, V. Diaconescu, Luminiţa Ivan, Cleopatra Borza, Lăcrămioara Păcuraru, M. Păcuraru, G.I.M. Georgescu : Morphoclinical Correlation in Medular Thymoma 881
Aurica Rugină, Stela Goţia, Evelina Moraru, Tania Rusu, Ingrid Miron, D. Apostol, Doina Mihăilă : Hemangioendotheliom in Children 886
E. Crauciuc, Florentina Pricop, Gh. Nadolu : The Pelvi-perineal Prolapse of IIIrd Degree after Subtotal Hysterectomy 889
Şt.O. Georgescu, D. Lăzescu, L. Dubei, Felicia Crumpei, I. Stratan : Minimal Invaziv Treatment of Pulmonary and Pleural Hydatic Cyst 893
Carmen Monica Pop, Ruxandra Mioara Gherasim, C.D. Zamora, Milena Adina Man, Monica A.T. Goron : Primary Pleuro-pulmonary Non-Hodgkin Lymphoma 903

TEHNIQUES AND METHODS

L.V. Boiculese, Doina Azoicăi, Elena Rezuş, C. Rezuş, Olivia Dorneanu : Comparing the Population Means Using ANOVA Statistics 906
P. Botez : Modern Surgical Treatment of Aneurismal Bone Cyst Using a Synthetic Bone Substitute (Phosphocalcic Ceramic - Cefarom®) 913
Laura Solovăstru : Cutaneous Superficial Mycoses. Direct Mycologic Examination 921
REVIEWS 925
SMN LIFE 927

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Lorica Gavriliţă 933
Prof. Radu Ursache 935

INDEX

Author Index 939
Key Words Index 942

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

EDITORIAL

EPIDEMIOLOGIA MODERNĂ CONFRUNTATĂ CU PATOLOGIA INFECŢIOASĂ ŞI NEINFECŢIOASĂ

Pe măsură ce societatea umană a evoluat, a devenit tot mai complexă în structurile sale, omul a fost inclus, treptat, într-un ecosistem, cu multe şi variate surse de factori sanogeni, dar şi nesanogeni, astfel cauzele bolilor şi deceselor s-au diversificat. Diferit cu zona geografică şi gradul de dezvoltare al comunităţilor umane, bolile transmisibile, cu o etiologie variată, au fost aduse sub control, iar unele chiar în stadiul de eradicare. Concomitent, bolile netransmisibile s-au manifestat tot mai epidemo-pandemic, determinând şi un mare număr de decese. Patologia netransmisibilă este grevată şi de "explozia geriatrică" astfel că mai mult de 10% din populaţia globului va fi de "vârsta a treia".

Dacă în ultimile două secole marcate de industrializare, şi revoluţia tehnico-ştiinţifică, bolile netransmisibile au fost considerate "boli ale civilizaţiei", în prezent acestea interesează, tot mai mult, şi ţările aflate în curs de dezvoltare socio-economică. Procesul epidemiologic al bolilor transmisibile şi netransmisibile prezintă modificări tot mai evidente, cu emergenţe şi reemergenţe, care reflectă interrelaţiile complexe şi schimbările continui, cu efecte sanogene şi nesanogene, din ecosistemul uman global şi substructurile sale.

Studiile epidemiologice şi eco-socio-epidemiologice din ultimele decenii au scos în evidenţă dereglarea pronunţată a unor echilibre ecologice care generează noi şi variate surse de factori agresionali şi apariţia unei patologii cu procese epidemiologice complexe, puternic dependente de permanenta schimbare a naturii relaţiilor dintre oameni şi a acestora cu mediul natural şi social.

În acestă conjunctură, singura orientare cu valabilitate pentru viitor a medicinii nu poate fi decât cea care să o facă mai protectivă, mai prevenţională, pentru a realiza ocrotirea componentelor structurale ale sănătăţii umane primare, pentru a se constitui într-o medicină a omului sănătos. Această orientare este o necesitate impusă de puternicele interrelaţii şi interdependenţe existente între sănătate şi dezvoltarea social-economică.

Succesele înregistrate în lupta cu bolile transmisibile sunt urmarea acţiunilor epidemiologice prevenţionale la nivel populaţional. Meritul principal al epidemiologiei, ca ramură a ştiinţelor medicale, este acela de a fi reuşit să-şi creeze o metodologie plurivalentă, ceea ce îi conferă eficienţă în cadrul acţiunilor multidisciplinare de ocrotire a sănătăţii. Epidemiologia oferă medicinii, în ansamblul ei, în baza noului concept al "medicinii bazate pe dovezi", metode pentru studiul sistematic, al populaţiei umane, al distribuţiei şi variaţiei fenomenelor bio-psiho-sociale, pentru aprecierea aspectelor economice ale sănătăţii şi bolii, furnizând informaţii utile atât pentru specialiştii din spital şi laborator, cât şi pentru organizatorii de sănătate.

Dacă unele boli transmisibile au fost învinse, iar altele sunt aduse astăzi sub control prin acţiuni epidemiologice desfăşurate în intimitatea ecosistemului uman, cu alte cuvinte la nivel comunitar, este evident că aceeaşi orientare se impune şi în domeniul bolilor epidemice netransmisibile.

Experţii O.M.S. semnalau încă din 1967 că separarea epidemiologiei bolilor transmisibile de a celor netransmisibile este artificială şi dăunătoare. Se pledează, deci, pentru unicitatea epidemiologiei, considerându-se că “epidemiologia se ocupă cu analiza cantitativă a circumstanţelor în care apar procesele morbide, inclusiv traumatismele, în grupurile populaţionale, cu factorii care influenţează incidenţa acestor procese, distribuţia şi răspunsurile gazdei şi foloseşte aceste circumstanţe pentru prevenire şi control”.

De altfel, se recunoaşte că cele mai multe cunoştinţe privind procesul apariţiei şi răspândirii bolilor transmisibile, acumulate în ultimele decenii, sunt urmarea extinderii studiilor epidemiologice naţionale şi colaborativ-internaţionale.

Pledează pentru fundamentarea unui concept epidemiologic în abordarea bolilor netransmisibile şi faptul că cele două procese epidemiologice – al bolilor transmisibile şi, respectiv, netransmisibile – au structuri şi interrelaţii factoriale similare.

Astfel, bolile cardiovasculare, bolile cronice ale unor aparate şi sisteme, bolile neuropsihice, de nutriţie, neoplaziile, afecţiunile cronice stomatologice, malformaţiile congenitale, bolile genetice etc. prezintă un proces epidemiologic a cărui constituire necesită, în mod legic, apariţia unor “momente critice” în care se pot întruni cei trei factori determinanţi (surse, căi de transmitere, receptivi) şi pot interveni, cu efecte dinamizatoare, factorii favorizanţi (naturali şi economico-sociali).

Studiile epidemiologice multidisciplinare în domeniul bolilor netransmisibile, efectuate la nivel naţional şi mondial, au furnizat elementele fundamentale pentru înţelegerea naturii surselor generatoare de factori de agresiune, a căilor şi mecanismelor de transmitere şi acţiune a acestora, a caracteristicilor receptivităţii şi adaptabilităţii grupurilor populaţionale, precum şi pentru evaluarea ponderii intervenţiei factorilor naturali şi economico-sociali.

În baza rezultatelor investigaţiilor epidemiologice s-a stabilit etiologia multi-cauzală în bolile netransmisibile, iar conceptul eco-socio-epidemiologic evidenţiază faptul că sănătatea primară poate fi evaluată şi apărată numai în cadrul ecosistemului uman, între ale cărui componente trebuie menţinute anumite echilibre: om-natură-societate. Observaţii epidemiologice au relevat că, la nivelul acestor interrelaţii din ecosistem, putem depista riscurile pentru sănătate, deci agenţii etiologici de factură complexă şi că tot aici se impune a se aplica măsurile de prevenţie şi control.

Apare evident faptul că, fără a minimaliza cu nimic valoarea comportamentului reparator-recuperator al medicinii, ocrotirea sănătăţii primare (medicina omului sănătos, medicina prevenţională, comunitară) nu poate fi realizată în mediul spitalicesc, ci doar la nivelul diverselor trepte ale organizării populaţionale. Tocmai aceasta constituie elementul esenţial al conceptului epidemiologic al ocrotirii sănătăţii.

Pe bună dreptate se consideră astăzi că, în baza conceptului epidemiologic al medicinii moderne, se va putea realiza o medicină mai rentabilă, cu implicaţii medicale şi social-economice de valoare inestimabilă pentru individ, familie şi societate.

Prof. univ. dr. A. Ivan
medic primar dr. A. Cozma
medic primar dr. Elena Duca

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS B: TODAY AND TOMORROW

Anca Trifan, C. Stanciu
University of Medicine and Pharmacy “Gr.T. Popa” Iaşi
School of Medicine
Institute of Gastroenterology and Hepatology

THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS B: TODAY AND TOMORROW (Abstract): Hepatitis B virus infection represents an important health problem all around the world, with almost 350 milion people chronically infected and 1 milion death per year. Despite an efficient vaccination proram and despite therapeutic progresses, chronic hepatitis B is still a disease with severe evolution and an increased prevalence in many countries, including Romania. Today, ae have two groups of drug that are used for chronic hepatitis B treatment: interferon and lamivudine. Unfortunetly, long term results for interferon or lamivudine treatment are far from satisfactory, fact that explains the interest for new antiviral agents, which are under evaluation procedures in many clinical trials. A combination of two or more new antiviral action agents it is believed to be the optimum therapy of chronic hepatitis B in the future. **Key words**: CHRONIC HEPATITIS B, INTERFERON, LAMIVUDINE

Hepatitis B virus (HBV) infection is one of the most important public health problem worldwide; approximately two billion people (one third of the world’s population) have evidence of past or present HBV infection, 350 million people are chronically infected, and one million people die from HBV- related chronic liver disease each year (1). Approximately 15 to 40% of people who develop chronic HBV infection are expected to progress to cirrhosis and end-stage liver disease (2); moreover, HBV is responsible for at least 75% of hepatocellular carcinoma- one of the most common cancers worldwide (3).

Twenty years ago when an extremely safe and highly effective vaccine was available, it was thought that HBV would be a rapidly declining disease. Unfortunately, today HBV continues to be a prevalent and potentially deadly disease in spite of many therapeutical progresses which have been made over the last two decades.

Chronic HBV infection is a dynamic process which can be divided into four phases: 1) *immune tolerance* characterized by the presence of circulating HBsAg, HBeAg (hepatitis B e antigen) and high levels of serum HBV- DNA; the patient is asymptomatic, ALT level is normal or slightly increased, and there is minimal histological activities; 2) *immune clearance* - an immunoactive phase associated with a decrease in HBV DNA levels, increased ALT levels and histological activities; 3) *inactive* – a nonreplicative phase, also referred as the inactive HBsAg carrier state (3,4) which occurs after seroconversion from HBeAg to antibody to HBeAg (anti-HBe) and is characterized by much reduction of serum HBV DNA levels (detectable only by PCR), normal ALT levels, and resolution of liver necroinflammation; 4) *reactivation* of HBV replication with high levels of HBV DNA (with or without HBeAg seroconversion) and ALT, and histological activities. An understanding of these phases is important as antiviral treatment is indicated only in phase two and fourth.

In an attempt to achieve effective therapeutic goals for chronic hepatitis B (CHB), many antiviral and/or immunomodulatory agents have been tested over the past decades. Two major classes of antiviral therapeutics have been adopted to treat CHB : immunomodulating agents and HBV-DNA polymerase inhibitors. *Today*, interferon-α (IFN-α) and lamivudine are the only approved treatments for CHB in most countries. However, for a patient with CHB there is still an unfulfilled need for effective therapy ; clearly, *tomorrow* will be adopted to treat the infection new antiviral agents which are now in various stages of clinical development.

TODAY

There are three treatments for CHB currently available : 1) interferon–alfa (IFN-α) ; 2) lamivudine ; 3) adefovir dipivoxil (only in few countries). It is generally accepted that patients with a serum alanine aminotrasferase (ALT) level over two times upper limit of normal (ULN) and HBV- DNA level over 10^5 copies/ml should be considered for active treatment with any of three approved drugs.

Treatment of CHB aims at decreasing viral replication, improving liver function, reversing histological abnormalities, and preventing disease progression.

Interferon therapy

IFN-α – a cytokine with immunomodulatory, antiproliferative and antiviral properties - was the first approved treatment for CHB in most countries. Currently, several different types of IFN-α and IFN-ß (recombinant, natural, consensus) are available but there have been no clear data to support any superiority of one preparation over the others.

Multiple studies of IFN-α therapy in CHB have demonstrated beneficial effects (4,5). A four-months course of IFN-α treatment results in a 30%-40% virological response with significant reduction of serum HBV DNA expression, normalization of ALT level, and loss of hepatitis B e antigen (HBeAg) ; seroconversion from HBeAg to antibody to hepatitis B e antigen (anti-HBe) positivity occurs in 15%-20% of patients (6,7).

TABLE I

Side effects of interferon therapy

Systemic	*Hematologic*
Flu-like symptoms : headache, myalgias, arthralgias, fatigue	Thrombocytopenia, leukopenia, anemia
Neuropsychiatric	*Autoimmune*
Anxiety, irritability, depression, suicidal ideation, sleep disturbance, peripheral neuropathy, seizures	Auto-antibodies (antinuclear, anti-thyroid), vasculitis, arthritis, hyper-and hypothyroidism
Gastrointestinal	*Infectious*
Anorexia, diarrhea, nausea, vomiting, weight loss	Increased susceptibility to bacterial infectious
Renal	*Conditions prompted by IFN*
Interstitial nephritis, nephrotic syndrome, acute renal failure	Diabetes mellitus, vitiligo, psoriasis, hemolytic anemia, primary biliary cirrhosis, sarcoidosis
Others	
Retinopathy, hair loss, hearing loss, interstitial pneumonitis	

Short-term outcome of IFN-α therapy. A meta-analysis of the effect of IFN-α in patients with HBeAg-positive CHB (8) showed a significant difference in HVB DNA loss (37% vs.17%), HBeAg loss (33% vs 12%) and HBsAg loss (7.8% vs 1.8%) in patients who received IFN-α compared with those randomly assigned to placebo.

Long-term outcome of IFN-α therapy. Several studies have given contrasting results (9,10). Thus, Lin et al (9) have shown a significant improvement in both overall survival and rate of development of hepatocellular carcinoma in those who received IFN, while Yuen et al. (10) showed no benefit of IFN therapy in terms of the development of either liver failure or hepatocellular carcinoma.

Dosage regimen. IFN-α is administered at a dose of 5-10 MU to over a 16 weeks period by subcutaneous injection but HBeAg-negative or hepatitis D superinfected patients require longer therapy.

Side-effects of IFN-α are common (Table I) and require dose modification.

Contraindications. The treatment with IFN is contraindicated in patients with autoimmune disease, seizure disorders, cardiac arrhythmias, organ transplant (except for liver transplant), and those with decompensated cirrhosis.

Selection of patients and pretherapy predictors of a favourable outcome. As IFN-α therapy is expensive and potentially toxic, a good selection of patients is essential. Approved candidates for a IFN-α therapy are patients with CHB who have seromarkers of active viral replication (elevated serum ALT, detectable HBeAg and/or HBV-DNA) and histology of active hepatitis. Patients with HBeAg- negative CHB (often seen in Asia and Mediterranean countries) but HBV DNA positive and with elevated serum ALT levels have low rates of sustained responses, frequent relapses and require longer courses of IFN-α therapy. The pretherapy predictors of a favourable outcome to IFN-α are shown in Table II.

Pegylated interferon might be more effective than standard interferon, but we have to wait the results of several studies which are in progress.

Prednisolone priming. One study (11) reported no additional benefit of a short course of prednisone (starting at 60 mg/day, reduced to zero over a period of six weeks) followed two weeks later by IFN–α 2b (5 or 10 MU) for 16 weeks.

Lamivudine therapy

Lamivudine - a nucleoside analogy that inhibits HBV DNA synthesis - is well tolerated and it has been shown to reduce

TABLE II

Pretherapy predictors of a favourable and unfavourable outcomes to treatment with IFN-α

Favourable outcome	*Unfavourable outcome*
HBe Ag- positive	HBe Ag- negative
High serum ALT	Normal serum ALT
Low serum HBV DNA	High serum HBV DNA
Active liver histology	Normal/ not active liver histology
Female	Male
HDV negative	HDV positive
Non-cirrhotic	Cirrhosis of the liver

serum HBV DNA levels, normalize serum transaminases and to improve liver histology in patients with CHB (12,13).

Short-term outcome of lamivudine therapy. Lai et al (12) and Dienstag et al (13) showed a significant decrease in serum HBV DNA levels associated with loss of HBeAg and seroconversion to anti-HBe, normalized ALT, and decrease in both the degree of inflammation and fibrosis in patients who received lamivudine.

Long-term outcome of lamivudine therapy. Liaw et al (14) have shown that patients recruited from the study of Lai et al (12) to receive 100 mg lamivudine for another year had an increased seroconversion rate from 17% to 27%. Leung et al (15) have obtained a seroconversion rate up to 40% at 3 years continuous lamivudine monotherapy.

Predictors of response to lamivudine therapy are similar to those for IFN-a.

Lamivudine resistance. A mutation in the tyrosine-methionine-aspartate-aspartate (YMDD) motif in the polymerase gene of HBV can be identified within several months of starting lamivudine therapy; the substitutions are most commonly a valine or isoleucine replacing the methionine at codon 204.

The emergence of lamivudine - resistant HBV mutants (YMDD) in a high proportion of patients treated with lamivudine (14-32% after one year of therapy increasing to up to 70% after four years) is associated with loss of clinical response.

Among the consequences of lamivudine-resistance there are exacerbation of hepatitis, decreased rate of seroconversion, hepatic decompensation and even deaths in immunocompetent patients with cirrhosis (16).

Actions to be taken when lamivudine-resistance develops: 1) stop the treatment; 2) add an antiviral agent effective against lamivudine-resistant mutation (i.e. adefovir dipivoxil).

Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B

Seroconversion from HBeAg to anti-HBe with marked reduction of HBV replication is associated with biochemical and histological remission of inflammatory activity (17). The mean annual rate of spontaneous HBeAg seroconversion ranges from 8% to 15% in patients with elevated ALT (4). Several determinants for HBeAg seroconversion have been reported: age and gender (older carriers and females are more likely to clear HBeAg), ALT level the higher ALT levels (the higher rates of seroconversion), and HBV genotypes (HBV genotype B is associated with earlier HBeAg seroconversion than genotype C) (18,19).

Natural history of HBeAg-positive chronic hepatitis has demonstrated that spontaneous seroconversion to anti-HBe will eventually occur in most (if not in all) patients, even if untreated; however, spontaneous seroconversion can take many years to occur and during this time there is a great chance for hepatitis to progress to cirrhosis. Therefore, the main short-term goal of antiviral therapy is to prevent this progression to cirrhosis.

IFN-α treatment of HBeAg-positive CHB is associated with HBeAg seroconversion and a remission of hepatitis activity in approximately one-third of patients (8). Following HBeAg seroconversion, disappearance of HBsAg within the next 5-10 years has been observed in 12% (20), 40% (21), and 90% (22). However, a meta-analysis study (23) showed that the true response rate to IFN-α is lower than previous reported in many studies and is dependent on the pretreatment of spontaneous HBeAg seroconversion. It seems most probably that the treatment of HBeAg-positive CHB patients with IFN-α is associated with a sustained response (viral, biochemical and histological) in approximately one out six cases (24).

Lamivudine monotherapy results in suppression of HBV DNA, normalization of serum ALT level, and improvement in the liver histology in 60%-70% of the patients with HBeAg-positive CHB (12,13); overall, after 18 months of treatment, up to 38% lost HBeAg was noted, and seroconversion to anti-HBe develops in 17%-21% (12,13).

Treatment of HBe Ag-negative chronic hepatitis B

During the natural course of chronic HBV infection, 10 to 15% of adult patients loose hepatitis Be antigen (HBeAg) spontaneously each year and develop antibody to it (anti-HBe) (4,25). This HBeAg seroconversion is usually preceded by a marked decrease in serum HBV DNA levels(< 100.000 copies/milliliter) and a decrease in ALT levels into the normal range (4,25); in fact, HBeAg seroconversion represents the transition from an active phase of CHB to an inactive hepatitis B surface antigen (HBsAg) carrier state (4,25). However, not all HBeAg-negative and anti-HBe -positive patients go into sustained remission of HBV replication and liver disease activity; such patients will retain or redevelop high HBV DNA and ALT levels (4,25). HBeAg- negative CHB is also referred as anti-HBe positive CHB or precore mutant CHB (4,25,26).

HBeAg - negative CHB represents in many countries the major form of CHB; it is a severe and progressive type of chronic hepatitis, difficult to treat, and frequently complicated by cirrhosis and hepatocellular carcinoma (4,25,26).

Diagnosis of HBeAg - negative CHB can be made in patients with serum HBV DNA levels > 100,000 copies/milliliter, increased AT >2 x ULN on any occasion or >1,5x ULN on ≥ 2 monthly determinations) (26) and moderate to severe necroinflammation on liver histology (26).

Several controlled and uncontrolled small studies (14,17,18,19,20) have shown that IFN-α therapy of 6 months duration was associated with high end-of-therapy response rates (60% to 90%); however, most of responders have relapsed and thus the sustained response rate was reduced to 10% to 15%. Longer courses of IFN-α (≥12 months) have improved the sustained response rates, which reached 20% to 25% (4,27). Therefore, the most appropriate IFN-α regimen for HBeAg-negative CHB is 3 to 6 MU thrice weekly for at least 12 months (26)

Pegylated INF in such patients is currently under evaluation in clinical studies

In patients HBeAg-negative CHB patients, lamivudine given at a daily dose of 100 to 150 mg for 12 months has achieved an end-of-therapy responses: in approximately two thirds of cases (28,29); however, sustained responses are very rare, and relapses (both virologic and biochemical) occur in most patients.

The goals of therapy in both HBeAg - positive and HBeAg-negative CHB are obtaining virologic and biochemical responses and improved necroinflammatory scores on liver biopsy.

Virologic response (VR) and biochemical response (BR) may be evaluated during therapy (*on-therapy responses*) or after discontinuation of therapy (*off-therapy or sustained responses*) (SRs) (4) (Table III). *End of therapy (EOT)* response is that obtained at the end of a defined course of therapy. VR is evaluated by PCR and is considered to be achieved when serum HBV DNA falls bellow 100,000 cp/mL (4). Biochemical response means decrease in ALT/AST levels to within the normal range. *Histologic response* is defined as a decrease in necroinflammatory score (Histological Activity Index [HAI]/ Knodell) by ≥2 points without worsening of fibrosis (4).

TABLE III

Definitions of responses to therapy in HBeAg-negative chronic hepatitis B

On-therapy response (response during therapy)	Virologic response : decrease of serum HBV DNA to PCR- undetectable or low (< 100,000 copies/mL) Biochemical response : decrease of serum ALT/AST levels to within the normal range
End–of-therapy response	Response at the end of a defined course of therapy
Off-therapy response or sustained response (response after stop of therapy)	Serum HVB DNA undetectable or low levels by PCR and maintenance of normal ALT/AST levels for ≥12 months after stopping therapy in patients with an end-of-therapy response
Histological response	Decrease in necroinflammatory activity by ≥2 points without worsening of fibrosis (compared with pretreatment histologic findings)

Adapted from Hadziyannis SJ. (Seminars in Liver Disease 2003 ; 1 : 81-88)

TABLE IV

Sustained response rates in patients with HBeAg–negative chronic hepatitis B treated with interferon- alpha or lamivudine

Type of therapy	*Sustained response (%)*
Interferon-alfa (3-6 MU tiw)	
6 months (27,33)	10-15
≥ 12 months (2,27)	20-25
Lamivudine (100-150 mg)	
12 months(28, 29)	10-15
24 month and more (28,29)	unknown

Adapted from Hadziyannis SJ. (Seminars in Liver Disease 2003 ; 1 : 81-88)

In HBeAg–negative CHB patients, on-therapy responses should not be evaluated as they are not usually durable after stopping treatment ; the responses should be evaluated both at the end and ≥ one year after the end of therapy (26).

Off-therapy responses rates for IFN-α and lamivudine in patients with HBe Ag-negative CHB are summarized in Table IV.

Combination therapy

INF plus lamivudine. Barbaro et al. (30) reported a rate of HBe Ag seroconversion of 35% with combination therapy (INF-α 2b 9 MU three times a week plus lamivudine 100 mg daily for 24 weeks) and 19% with monotherapy (lamivudine 100 mg daily for 52 weeks), improvement in inflammation in 46% and in fibrosis in 42% with the combination compared with 27% and, respectively, 24% of those with lamivudine-monotherapy.

Schalm et al (31) investigated 230 patients with CHB who were randomized to interferon alone, lamivudine alone, or the combination, and found that the rate of seroconversion and development of anti-HBe was not significantly different between the three groups ; however, the combination of interferon and lamivudine appeared to increase the HBeAg seroconversion rate, particularly in patients with moderately elevated baseline aminotransferase levels.

TABLE V

Advantages and disadvantages of IFN versus lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B

Therapy	*Advantages*	*Disadvantages*
INTERFERON	No drug resistance Defined period of treatment High durability of response Abrupt cessation of therapy safe	Frequent side effects Parenteral route Expensive Reduced efficacy in patients with high HBV DNA load
LAMIVUDINE	Oral administration Lack of side effects Less expensive than INF Effective if HBV DNA is high	Drug resistance Long duration of treatment Low durability of HBe seroconversion Abrupt cessation causing flare-up if HBeAg-positive (potentially severe)

Adapted from Heathcore J. (Seminars in Liver Disease 2003 ; 23 : 69-79)

Two nucleoside analogues. Lau et al (32) found that combination of lamivudine (150 mg daily) and famciclovir (500 mg three times daily) for 12 weeks had a much higher rate of HBe Ag loss (50%) compared with lamivudine (150 mg daily) as monotherapy. However, it is unlikely that this combination will become used as other more potent drugs will replace famciclovir.

Treatment decisions

Current therapies are far to be efficient, are associated with significant side effects, and are complicated by the development of viral resistance. Among available antiviral agents in our country, both IFN and lamivudine have advantages and disadvantages (Table V) and therefore, the treatment should be prescribed only for patients with evidence of progressive liver disease, the choice of drugs should be individualized, and the decision should be made jointly by the physician and patient. There are, however, some predictions of response to the antiviral treatment which should be taken into account : 1) *high baseline HBV DNA* predict poor response to IFN and the development of lamivudine -resistance ; 2) *normal baseline levels of ALT* : patients will not respond to either IFN or lamivudine (34,35) ; 3) *high baseline HAI score* : treatment is appropriate (35).

The EASL international consensus conference on hepatitis B held in Geneva in September 2002 defined the optimal management in patients with CHB ; however, these recommendations need to be regularly revisited as new safer and better tolerated antiviral agents with activity against HBV are in various stages of clinical development.

TOMORROW

Since the currently available therapy is still unsatisfactory, there is clearly a need for further development of new, safe and well-tolerated drugs for the treatment of patients with CHB. There are now several other potent HBV antivirals that have been tested *in vitro*, and some are currently under clinical trials or recently registered in Europe and USA (i.e. adefovir dipivoxil).

Adefovir dipivoxil - an oral prodrug of an acyclic monophosphate adenine that has broad-spectrum antiviral activity inhibits HBV DNA polymerase and controlled trials have shown that it reduces serum HBV DNA and transaminases levels and improves liver histology in patients with CHB. Thus, Marcellin et al (36) have found that after 1 year of treatment with adefovir dipivoxil 10mg/day patients with HBeAg – positive hepatitis had the rate of seroconversion (12%)

significantly greater than in the placebo group (6%); in addition, a significant improvement in both necroinflammatory and the fibrosis scores on liver biopsy was observed, and serum ALT levels have fallen within normal range in half of patients.

The advantages of adefovir are its antiviral efficacy in the presence of lamivudine-resistance mutations and the lack of development of drug resistant mutations (37,38).

Famciclovir - a deoxyguanosine nucleotide analog with a structure similar to ganciclovir – is a weaker antiviral drug when compared with lamivudine or adefovir dipivoxil. At doses of 500 mg orally three times daily, famciclovir produced significant reductions in serum HBV DNA load and serum ALT levels (39); however, overall famciclovir is less potent in clinical trials than lamivudine, although in combination with lamivudine has a more significant effect than lamivudine alone (6).

Entecavir - an oral cyclopentyl guanosine analog - has been shown to have antiviral activity against HBV and to improve survival of patients with CHB (40).

Ganciclovir - a nucleotide analog - given orally to patients with CHB (with and without HBeAg) for 8 weeks was followed by significant reduction of serum HBV DNA and ALT levels (41). In patients with recurrent hepatitis B infection after liver transplantation, ganciclovir treatment has produced histological improvement and significant reduction of serum HBV DNA levels (42); however, this treatment is not practical because ganciclovir must be administered intravenously in large doses and has frequent and serious side-effects (particularly myelotoxicity).

Emtricitabine is the 5-fluorinated derivative of lamivudine and preliminary studies in patients with CHB indicate similar potency as lamivudine (6).

Clevudine is a pyrimidine nucleoside analog that has potent HBV antiviral properties and phase III clinical trials are currently underway (5).

Lobucavir - an oral nucleotide analog-has been shown to reduce HBV DNA levels (43) but has been withdrawn from clinical trials because of tumor development in mice after long-term exposure (5).

In summary, there are several nucleoside analogue agents under development which have potent antiviral activity against HBV. It is most likely that combination therapy (two or more nucleoside analogues, although interferon may form part of some combinations) represents the future of treatment for chronic hepatitis B.

ABBREVIATIONS

ALT - alanine aminotransferase
anti-HBe - antibody to hepatitis Be antigen
anti-HBs - antibody to hepatitis B surface antigen
BR - biochemical response
CHB - chronic hepatitis B
Cp/mL - Copies/millilitre
EOT - end-of-treatment
HBV - hepatitis B virus
HBeAg - hepatitis B e antigen
HBsAg - hepatitis B surface antigen
HCC - hepatocellular carcinoma
IFN-α - interferon-alfa
MU - million units
PCR - polymerase chain reaction
SR - sustained response
ULN - upper limit of normal
VR - virologic response

REFERENCES

1. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995; 13 (Suppl 1): S47-S49.
2. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 2000; 61: 362-366.
3. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepato-cellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61: 1942-1956.
4. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120: 1828-1853.
5. Pramoolsinsup C. Management of viral hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Suppl.): S126-S146.
6. Torresi J, Locarnini S. Antiviral Chemotherapy for the Treatment of Hepatitis B Virus Infections. *Gastroenterol* 2000; 118: S83-S103.
7. Tine F, Liberati A, Craxi A, Almas OP, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18: 154-161.
8. Wong D, Cheung A, O'Rourke K et al. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993; 119: 312-323.
9. Lin S, Sheen I, Chien R, Chu C, Liaw YF. Long term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1999; 23: 971-975.
10. Yuen M, Hui C, Cheng C et al. Long term follow up of interferon alfa treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B infection: the effect on hepatitis B e antigen seroconversion and the development of cirrhosis-related complications. *Hepatol* 2001; 34: 139-145.
11. Perrillo R, Schiff E, Davis D et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa -2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990; 35: 295-301.
12. Lai C, Chien R, Leung N et al. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 61-68.
13. Dienstag J, Schiff ER, Wright TL et al. Lamivudine as initial treatment of chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 1256-1263.
14. Liaw YF, Leung N, Chang T et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 2000; 119: 172-180.
15. Leung N, Lai C, Chang T et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatol* 2001; 33: 1527-1531.
16. Bonacini M, Kurz A, Locarnini S et al. Fulminant hepatitis B due to a lamivudine-resistant mutant of HBV in a patient coinfected with HIV. *Gastroenterology* 2002; 122: 244-250.
17. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol* 2002; 35: 1522-1527.
18. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001; 135: 759-768.
19. Orito E, Mizokami M, Sakugawa H et al. A case-control study for clinical and molecular biological differences between hepatitis B viruses of genotype B and C. Japan HBV Genotype Research Group. *Hepatol* 2001; 33: 218-223.
20. Niederau C, Heintges T, Lange S et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-1427.
21. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatol* 1997; 26: 1338-1342.
22. Korenman J, Baker B, Waggoner J, Everhart JE, Di Biscegloe AM. Long-term remission of chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 629-634.
23. Krogsgaard K, Bindslev N, Christensen E et al. The treatment effect of alpha interferon in chronic hepatitis B is independent of pre-treatment variables. Results based on individual patient data from 10 clinical controlled trials. European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *J Hepatol* 1994; 21: 646-655.

24. Brunetto MR, Oliveri F, Hochler M, Zahm F, Bonino F. Effect of interferon-a on progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma : a retrospective cohort study. *Lancet* 1998 ; 351 : 1535-1539.
25. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Hepatol* 2001 ; 34 : 617-624.
26. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2001 ; 8 : 311-321.
27. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Gastroenterol* 2001 ; 121 : 91-100.
28. Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papaioannou C. Efficacy of long-term lamivudine monotherapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatol* 2000 ; 32 : 847-851.
29. Papatheodoridis GV, Dimou E, Laras A, Papadimitropoulos V, Hadziyannis SJ. Course of virologic breakthroughts under long-term lamivudine in HBeAg- negative precore mutant HBV liver disease. *Hepatol* 2002 ; 36 : 219-226.
30. Barbaro G, Zechini F, Pellicelli A et al. Long-term efficacy of interferon alpha-2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter randomized trial. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 406-411.
31. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection : a randomized trial. *Gut* 2000 ; 46 : 562-568.
32. Lau G, Tsiang M, Hou J et al. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B infected Chinese patients : a viral dynamics study. *Hepatol* 2000 ; 32 : 394-399.
33. Olivieri F, Santantonio T, Bellati G et al. Long term response to therapy of chronic anti-HBe-positive hepatitis B is poor independent of type and schedule of interferon. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1366-1372.
34. Perrillo RP, Lai CL, Liaw YF et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatol* 2002 ; 36 : 186-194.
35. Chien R, Liaw YF, Atkins M. Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during lamivudine during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol* 1999 ; 30 : 1012-1020.
36. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of adefovir dipivoxil (ADV) for the treatment of patients with HBeAg+ chronic hepatitis B infection : 48 week results. *Hepatol* 2001 ; 34 : 340A, Abst 674.
37. Peters M, Hann HW, Martin P et al. Adefovir dipivoxil (ADV) alone and in combination with lamivudine (LAM) suppresses Lam-resistant hepatitis B virus (HBV) replication : 16 week interim analysis. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 6. Abst 13.
38. Yang H, Westland CE, Delaney WE et al. resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. *Hepatol* 2002 ; 36 : 464-473.
39. Main J, Brown L, Howells C et al. A double blind, placebo-controlled study to assess the effect of famciclovir on virus replication in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 1996 ; 3 : 211-215.
40. Innaimo S, Seifer M, Bisacchi G, Standring D, Zahler R, Colonno R. Identification of MBS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 1444-1448.
41. Hadziyannis SJ, Manesis EK, Papakonstantinou A. Oral ganciclovir treatment in chronic hepatitis B virus infection : a pilot study. *Hepatol* 1991 ; 31 : 210-214.
42. Gish RG, Lau JY, Brooks L et al. Ganciclovir treatment of hepatitis B virus infection in liver transplant recipients. *Hepatol* 1996 ; 23 : 1-7.
43. Bloomer J, Chan R, Sherman M, Ingraham P, DeHertogh D. A preliminary study of lobucavir for chronic hepatitis B (abstr). *Hepatol* 1996 ; 26 : A1199.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

DATE NOI PRIVIND NEUROIMUNOMODULAREA ŞI IMPLICAŢIILE EI FUNCŢIONALE

I. Haulică, Daniela Boişteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Fiziologie

NEW DATA CONCERNING THE NEUROIMMUNOMODULATION AND ITS FUNCTIONAL IMPLICATIONS (Abstract) : After a brief presentation of the immune system as sensorial and effector organ, which recognizes and defends against cellular aggressions, the main psychoneuroendocrine components of immune reaction regulation and modulation are shown. Both central nervous structures that control the hormonal emissions, the vegetative innervation of the lymphoid organs as well as the afferent neurohumoral pathways involved in the making of the self-regulating and neuromodulating circuits of the humoral and cellular immune responses are mentioned. An important position is held by the interrelations between the hypothalamus-pituitary-corticoadrenal gland, the sympathetic-parasympathetic efferent pathways and the chemical messengers (hormones, neurotransmitters, interleukins, neurotrophins) which make possible the bi-directional neuroimmune communication for maintaining the homeostatic balances on this third effector pathway, too. Also experimental proof concerning the ability of central neurons to secrete neuromodulator cytokines and the presence of specific receptors for the various neuroactive molecules within lymphoid organs and circulating lymphocytes are presented. To close, the psychoemotional components of the neuroimmunomodulator circuits are mentioned, using as examples the changes induced by stress generally and oxidative stress in particular. **Key words** : IMMUNE REACTIONS, NEUROIMMUNOMODULATION, NEUROENDOCRINE REACTIONS

Neuroştiinţa şi imunologia evoluând mult timp independent, sistemul imunitar a fost considerat autonom, deşi existenţa fibrelor nervoase la nivelul organelor limfoide fusese semnalată încă de la începutul secolului al XX-lea. Din aceeaşi perioadă datează primele constatări privind influenţa leziunilor sistemului nervos central asupra susceptibilităţii la antrax a porumbeilor şi scăderea activităţii fagocitare a leucocitelor în timpul marilor depresiuni psihologice la bolnavii de tuberculoză.

Experimental, Metalnikov et al. (1) au semnalat printre primii că un răspuns imun poate fi produs la cobai pe cale reflex condiţionată fără prezenţa antigenului bacterian, deschizând calea cercetărilor asupra rolului sistemului nervos central în declanşarea reacţiilor imune. Paralel cu cercetările asupra reacţiei leucocitare condiţionate, realizate ulterior pe diferite animale de experienţă (2,3,4,5), au apărut o serie de date referitoare la rolul sistemului nervos vegetativ asupra reacţiilor alergice şi şocului anafilactic. În timpul sensibilizării alergice s-a constatat creşterea iniţială a tonusului simpatic, urmată de o evidentă vagotonie (6). Totodată, s-a semnalat că adrenalina administrată subcutan determină leucocitoză la om, iar acetilcolina deţine un loc important împreună cu histamina în declanşarea reacţiilor alergice. În monografia "Le système nerveux de la vie végétative", Danielopolu (7) susţine natura acetilcolinică a şocului anafilactic. Noi dovezi experimentale convingătoare asupra rolului componentei neurovegetative centrale în reactivitatea imună au fost aduse de cercetările pe cap izolat vascular cu legăturile nervoase păstrate, efectuate de profesorii Benetato şi Baciu (8) de la Cluj. Excitarea electrică a hipotalamusului determină activarea fagocitozei şi creşterea titrului anticorpilor în sângele câinilor imunizaţi.

Referitor la componenta endocrină, Selye (9) a semnalat în 1930 hipertrofia glandelor suprarenale şi involuţia timusului la animalele expuse diverşilor stresori, inclusiv bacterieni, iar Cannon (10) prin cercetările asupra reacţiilor "fight or flight", a atribuit hipersecreţiei de adrenalină reacţiile de adaptare şi apărare din timpul agresiunilor stresante.

Pe baza datelor din literatură şi a cercetărilor personale privind participarea complexului glandular hipofizo-suprarenalian şi a timusului, ca organ limfoid, la realizarea reacţiilor adaptative produse de solicitările stresante, Selye (9) a elaborat după cum se ştie, conceptul actual despre stres, punând bazele cercetărilor clinico-experimentale consacrate dezechilibrelor neuro-endocrino-metabolice provocate de solicitările stresante de diferite cauze.

Un mare pas înainte pe linia neuroimunomodulării l-a constituit descoperirea şi clonarea citokinelor (11), întregită de cercetările privind condiţionarea activităţii celulelor NK (12) şi imunosupresia condiţionată (13). Astfel s-a ajuns la precizarea controlului neuroendocrin al reacţiilor de apărare imunitară şi la înfiinţarea în 1989 a Societăţii internaţionale de neuroimunomodulare. În ultimii ani s-au acumulat noi dovezi experimentale în favoarea modulării reacţiilor de apărare imunitară de către sistemul nervos şi endocrin prin mecanisme integrative complexe neuroimunomodulatoare. O cantitate imensă de date privind bazele celulare şi moleculare ale reacţiilor imune s-au acumulat creând suficiente dificultăţi de sistematizare şi interpretare.

Pe plan funcţional s-a precizat că organele limfoide (noduli limfatici, splină, timus, amigdale etc.) şi leucocitele circulante îndeplinesc rol dublu, atât senzorial de detectare şi recunoaştere a constituenţilor tisulari self de non-self, cât şi rol efector de apărare, prin neutralizare sau distrugere a agenţilor patogeni.

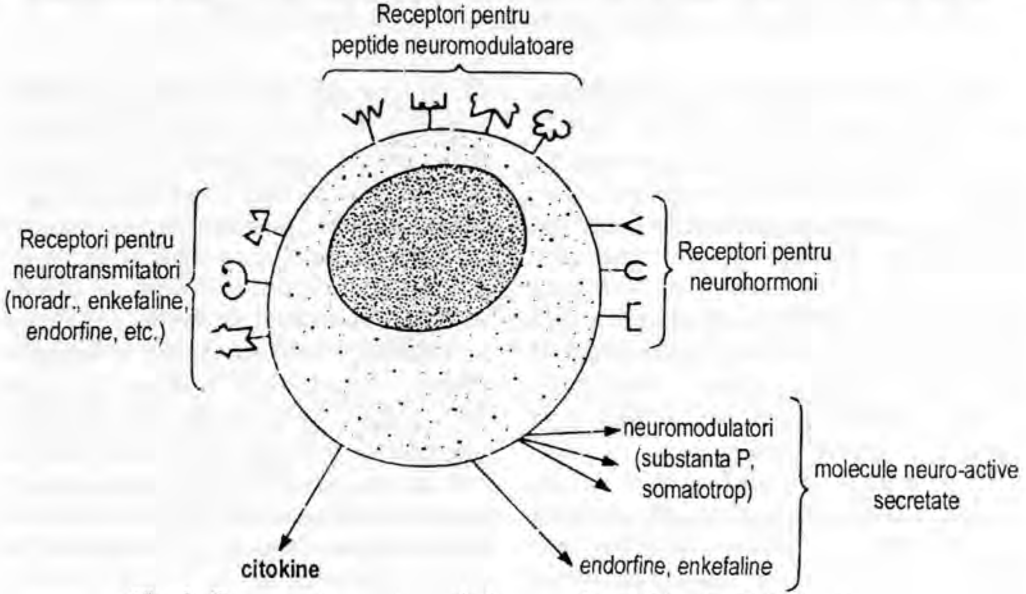

Receptori pentru peptide neuromodulatoare
Receptori pentru neurotransmitatori (noradr., enkefaline, endorfine, etc.)
Receptori pentru neurohormoni
neuromodulatori (substanta P, somatotrop)
molecule neuro-active secretate
citokine
endorfine, enkefaline

Fig. 1. Componente receptoare şi efectoare ale celulelor limfoide circulante

S-a demonstrat de asemenea existenţa relaţiilor de comunicare bidirecţională la nivele diferite între componentele sistemului imun pe de o parte şi structurile integrative neuroendocrine centrale pe de alta (14). Posedând proprietăţi de migrare printre celulele întregului organism, leucocitele circulante detectează factorii exogeni şi endogeni prevăzuţi cu proprietăţi antigenice pentru a fi distruşi de către limfocitele T ca factori primari ai imunităţii umorale. Îndeplinind, ca şi sistemul nervos, funcţii senzoriale şi efectoare, sistemul imun a fost asimilat de unii autori drept creier mobil difuz (15) (fig. 1).

Având origine embrionară comună atât cu celulele nervoase, de la nivelul centrilor modulatori hipotalamici, cât şi cu inervaţia eferentă simpatico-parasimpatică, sistemul imun foloseşte aceleaşi semnale reglatoare pentru a asigura normalitatea reacţiilor de apărare imunitară. La rândul lor, componentele sistemului imun sintetizează şi eliberează o gamă variată de citokine cu rol de mediatori chimici celulari sau de modulatori auto şi paracrini ai răspunsurilor imune locale, regionale sau centrale. Acestea sunt sintetizate şi secretate atât de organele limfoide periferice şi limfocitele circulante, cât şi de către formaţiunile neuroendocrine centrale (17). Totodată, s-a demonstrat capacitatea de sinteză a hormonilor hipofizari de către organele limfoide primare şi secundare, precizându-se astfel existenţa nu numai a citokinelor la nivelul complexului hipotalamo-hipofizar, ci şi a unor hormoni adenohipofizari la nivelul limfocitelor T şi B. Prezenţa aceloraşi factori umorali atât la nivelul formaţiunilor integrative centrale cât şi a organelor limfoide periferice, realizează comunicarea bidirecţională şi funcţionarea complexului neuro-endocrino-imun ca un tot unitar (18). La realizarea reacţiilor de integrare şi modulare reciprocă neuroendocrino-imună contribuie atât organele limfoide, reglate pe cale neurovegetativă eferentă de formaţiunile nervoase centrale, cât şi citokinele modulate de neurotransmiţătorii simpatico-parasimpatici, neuropeptidele şi hormonii circulanţi sau locali. Prezenţa citokinelor la nivelul hipofizei şi creierului, precum şi a neuropeptidelor cerebrale şi hormonilor hipofizari în organele limfoide, dublată de existenţa receptorilor generatori de efecte specifice este ilustrată de figura următoare (fig. 2).

Clasic se admite că interacţiunile neuro-endocrino-imune se realizează cu participarea căilor şi factorilor de comunicare descendentă şi ascendentă ai interfeţei creier-sistem imun. Controlul nervos al răspunsurilor imune este asigurat pe cale nervoasă simpatico-parasimpatică de către impulsurile plecate de la nivelul centrilor hipotalamici de integrare vegetativă, pe de o parte, şi de complexul neuroendocrin hipotalamo-hipofizo-adreno-timic, pe de alta.

Frecvenţa descărcărilor electrice neuronale ale hipotalamusului ventrolateral creşte de câteva ori în timpul răspunsului imun maxim la şobolanii imunizaţi (14).

Activarea neuronală provocată de administrarea antigenului la şobolanii imunizaţi creşte atât turn-overul catecolaminelor şi serotoninei cerebrale, cât şi conţinutul în beta-endorfină al hipotalamusului şi hipofizei (19). Enkefalinele prezintă variaţii nesemnificative la nivelul complexului hipotalamo-hipofizar, efectele lor fiind mai evidente la nivelul organelor limfoide periferice. Dozele mici potenţează iar dozele mari inhibă răspunsurile imune umorale şi celulare. La şoareci atât met-enkefalina cât şi leucil-enkefalina cresc greutatea timusului şi activitatea limfocitelor T helper (20).

Concomitent cu variaţiile catecolaminelor, serotoninei şi peptidelor opioide, reacţiile imune determină creşterea conţi-

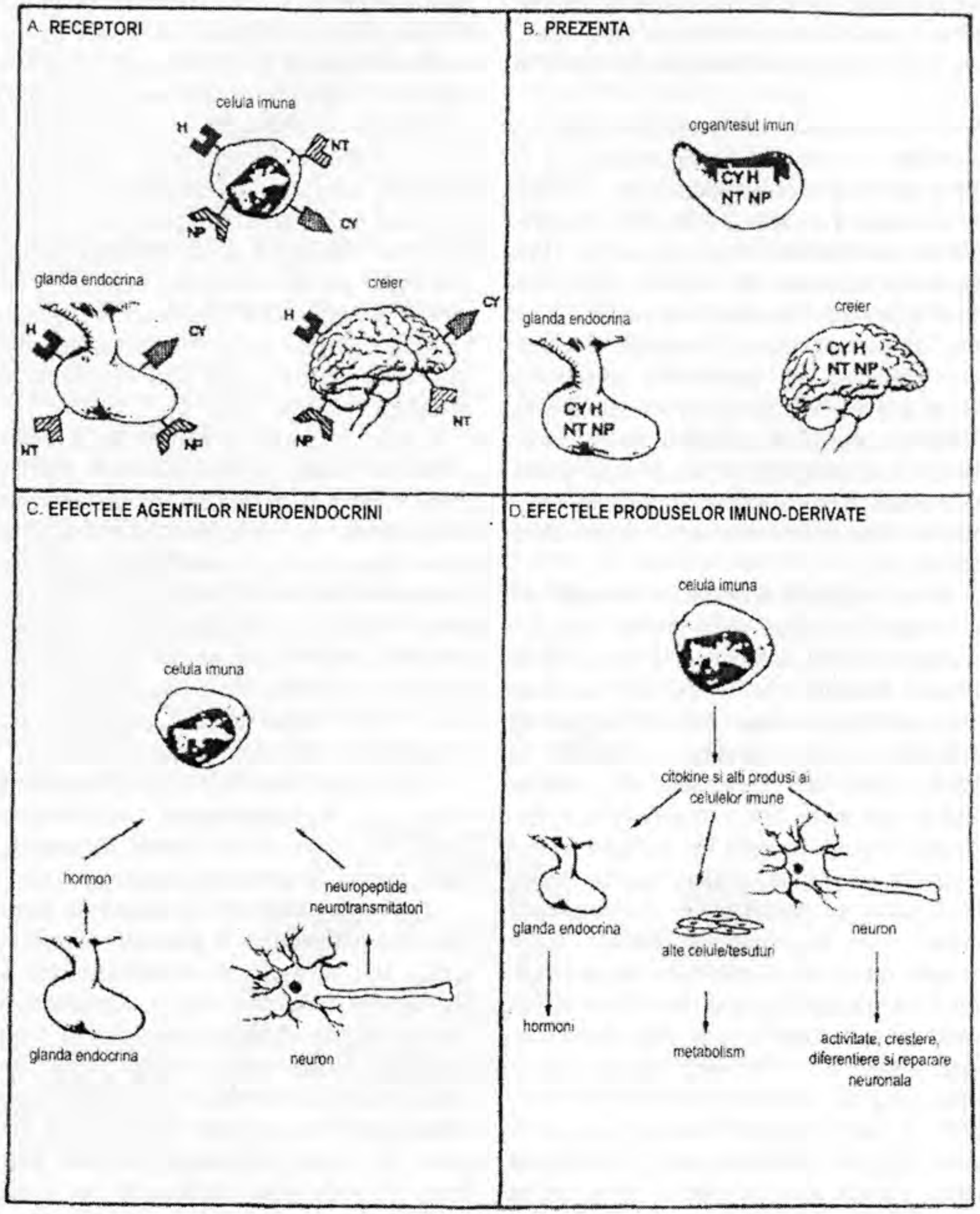

A. RECEPTORI
celula imuna
H
NT
NP
CY
glanda endocrina
creier
B. PREZENTA
organ/tesut imun
CY H
NT NP
glanda endocrina
creier
C. EFECTELE AGENTILOR NEUROENDOCRINI
celula imuna
hormon
neuropeptide
neurotransmitatori
glanda endocrina
neuron
D. EFECTELE PRODUSELOR IMUNO-DERIVATE
celula imuna
citokine si alti produsi ai celulelor imune
glanda endocrina
alte celule/tesuturi
neuron
hormoni
metabolism
activitate, crestere, diferentiere si reparare neuronala

Fig. 2. Prezenţa factorilor imunitari şi neuroendocrini specifici la nivel cerebral, endocrin şi organelor limfoide întregită de efectele lor neuro-endocrino-imune reciproce

nutului în citokine hipotalamice. Numeroase cercetări au precizat că citokinele proinflamatoare IL_1, IL_6 şi TNF-α contribuie prin intermediul receptorilor specifici din nucleii arcuat şi ventrolaterali ai hipotalamusului la modularea descărcărilor nervoase şi endocrine plecate de la nivel hipotalamic pe cale neurovegetativă bulbo-spinală pe de o parte şi hipotalamo-hipofizară pe de alta (18). Cele două componente reprezintă veriga principală a căilor eferente neuro-endocrino-imune centrale. Activarea căii nervoase predominant simpatică determină, într-un prim moment, eli-

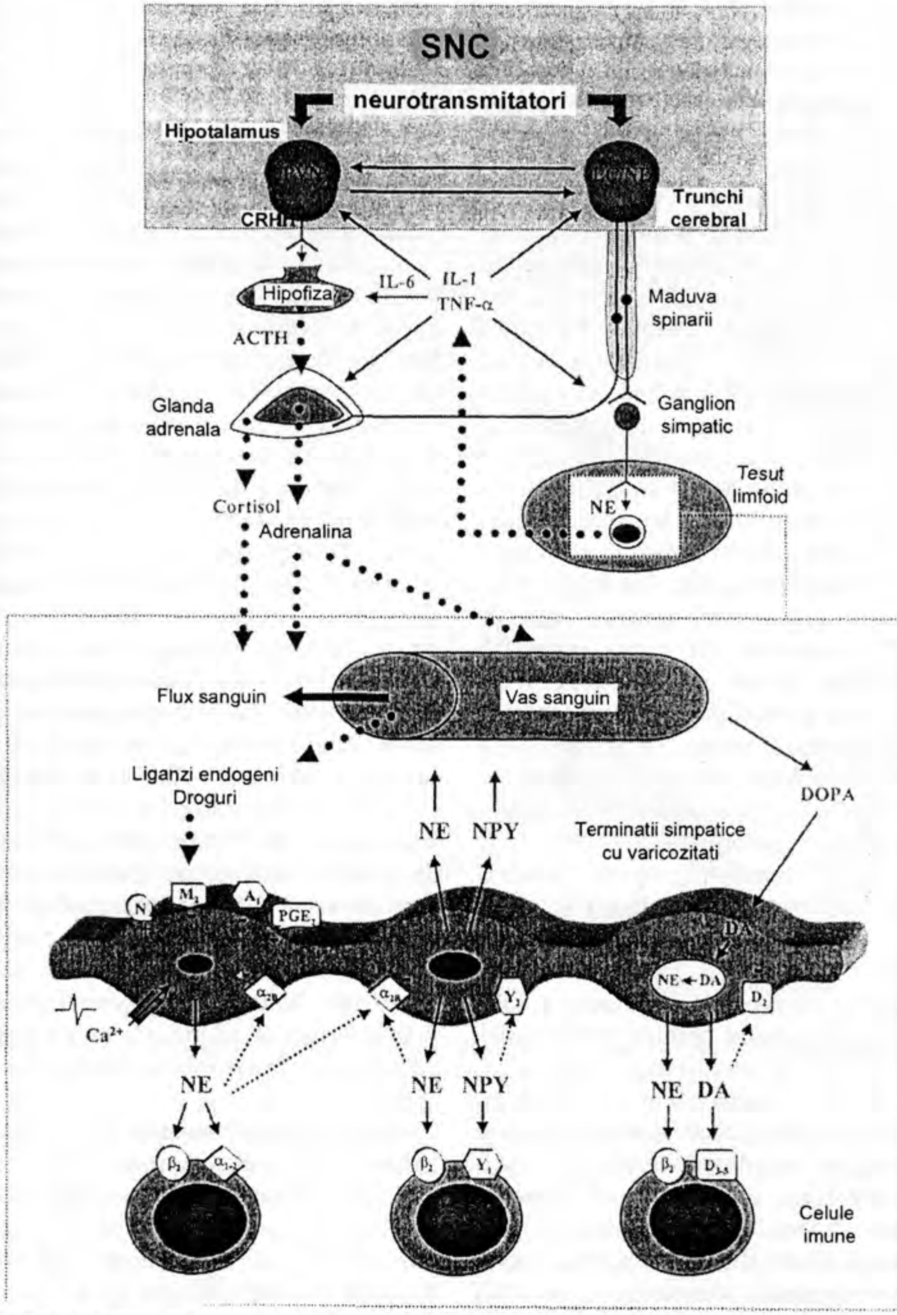

SNC
neurotransmitatori
Hipotalamus
PVN
LC/NE
Trunchi cerebral
CRH
Hipofiza
IL-6
IL-1
TNF-α
ACTH
Maduva spinarii
Glanda adrenala
Ganglion simpatic
Tesut limfoid
NE
Cortisol
Adrenalina
Flux sanguin
Vas sanguin
Liganzi endogeni
Droguri
NE NPY
Terminatii simpatice cu varicozitati
DOPA
N
M1
A1
PGE1
DA
NE←DA
D1
α2
Y2
Ca2+
NE
NE NPY
NE DA
β2
α1-2
Y1
D1-5
Celule imune

Fig. 3. Rolul sistemului nervos simpatico şi complexului hipotalamo-hipofizo-adrenal în comunicarea bidirecţională neuro-endocrino-imună

berare de noradrenalină la nivelul nucleului locus coeruleus din bulb. Noradrenalina eliberată de la nivel bulbar determină atât activarea fibrelor simpatice din FR ascendentă şi creşterea reactivităţii nervoase centrale, cât şi stimularea căilor simpaticoadrenergice descendente eliberatoare de adrenalină din glanda medulosuprarenală şi noradrenalină, dopamină şi neuropeptid Y de la nivelul varicozităţilor simpatice terminale din organele limfoide periferice (21). Pentru ambele catecolamine există receptori specifici alfa- şi beta-adrenergici la suprafaţa atât a organelor limfoide, cât şi a limfocitelor T şi B circulante (fig. 3).

Prin intermediul acţiunilor predominante asupra receptorilor beta-adrenergici, catecolaminele, ca activatori ai sistemului adenil-ciclază-AMP ciclic, inhibă imunitatea celulară şi activează reacţiile specifice imunităţii umorale. În cazul imunităţii celulare sunt inhibate atât macrofagele cât şi eliberarea de citokine proinflamatorii de către limfocitele T helper. Asupra imunităţii umorale, catecolaminele exercită efecte activatoare prin mecanismul stimulării limfocitelor B anticorpoformatoare (22).

La nivelul timusului, fibrele noradrenergice contribuie la dezvoltarea şi maturarea timocitelor imature şi la lansarea limfocitelor T în circulaţie. Prin dublă imunofluorescenţă s-a precizat că în timus şi splină se găsesc peptide opioide imunomodulatoare alături de noradrenalină (20).

Paralel cu activarea căilor nervoase simpatico-adrenergice, citokinele circulante şi hipotalamice stimulează complexul hipotalamo-hipofizar. Ca şi în cazul hipotalamusului, la nivelul hipofizei anterioare predomină citokinele IL$_1$, IL$_6$ şi TNF-α prevăzute cu proprietăţi activatoare a expresiei POMC şi secreţiei de ACTH. IL$_1$ de exemplu, intensifică neurosecreţia de CRF hipotalamic stimulator al eliberării de ACTH, iar antiserul CRF inhibă creşterea concentraţiei plasmatice a ACTH-ului indusă de citokine (18). Creşterea IL$_1$ în timpul inflamaţiei cronice se însoţeşte de intensificarea secreţiei de ACTH hipofizar şi glucocorticoizi suprarenalieni, ca urmare a acţiunilor glandulare directe şi hipotalamohipofizare indirecte ale acesteia. Datorită proprietăţilor ACTH eliberatoare, citokinele circulante au fost denumite CRF extrahipotalamic.

În afara teritoriului adreno-corticotrop hipofizar, citokine şi receptori specifici acestora conţin şi celulele secretoare de hormon somatotrop, prolactină şi TSH cu rol activator al secreţiilor hormonale respective. De aici, participarea importantă a hormonului de creştere şi prolactinei la modularea reacţiilor imune. Prezenţa citokinelor a fost semnalată şi în hipocampus, cortexul frontal, trunchiul cerebral şi chiar în cerebel (fig. 4). Astfel s-a precizat că distribuţia citokinelor imune nu este limitată la complexul hipotalamo-hipofizar. La rândul lor, hormonii adenohipofizari acţionează atât în sens stimulator cât şi ca inhibitori ai răspunsurilor imune. Spre deosebire de hormonul somatotrop, prolactină şi TSH care stimulează proliferarea celulelor imune, ACTH le deprimă independent de efectul inhibitor al glucocorticoizilor suprarenalieni (18). Hipofizectomia determină, după cum se ştie, atrofia organelor limfoide şi degradarea progresivă a funcţiilor imune. Imunodeficienţa rezultată poate fi îndepărtată de administrarea hormonului de creştere, prolactinei şi lactogenilor placentari.

Bromocriptina, blocând eliberarea prolactinei hipofizare, determină, de asemenea, fenomene de imunodeficienţă, contracarate de administrarea hormonului respectiv (23). În timp ce lipopolizaharidele microbiene şi prostaglandinele proinflamatoare stimulează secreţia de citokine celulare, glucocorticoizii o inhibă. Efectele inhibitorii ale acestora predomină asupra limfocitelor B şi reacţiilor plurifactoriale inflamatoare. O relaţie invers proporţională s-a constatat între glucocorticoizii circulanţi antiinflamatori şi conţinutul în limfocitele B anticorpoformatoare la şoarecii adrenalectomizaţi.

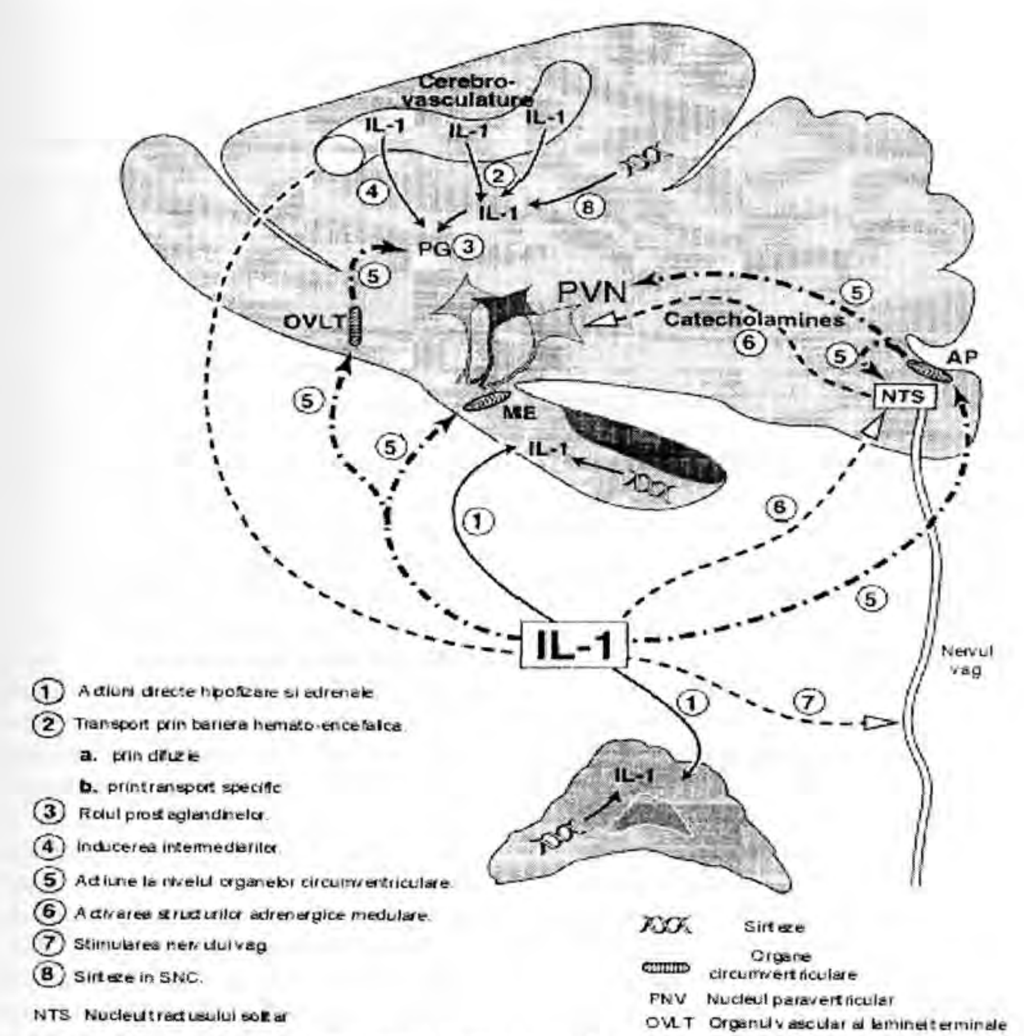

Cerebro-vasculature
IL-1
IL-1
IL-1
②
④
⑧
IL-1
PG③
⑤
PVN
⑤
OVLT
Catecholamines
⑥
⑤
AP
NTS
⑤
ME
⑤
IL-1
⑥
①
⑤
IL-1
Nervul vag
①
⑦
IL-1
① Acţiuni directe hipofizare si adrenale
② Transport prin bariera hemato-encefalica
a. prin difuzie
b. prin transport specific
③ Rolul prostaglandinelor
④ Inducerea intermediarilor
⑤ Actiune la nivelul organelor circumventriculare
⑥ Activarea structurilor adrenergice medulare
⑦ Stimularea nervului vag
⑧ Sinteze in SNC
NTS Nucleul tractusului solitar
Sinteze
Organe circumventriculare
PNV Nucleul paraventricular
OVLT Organul vascular al laminei terminale

Fig. 4. Prezenţa şi efectele interleukinei asupra activităţii secretorii a complexului hipotalamo-hipofizo-adrenal

Referitor la POMC, ca precursor de ACTH, MSH şi beta-endorfină, s-a precizat prezenţa acesteia nu numai la nivel hipofizar ci şi în limfocite şi macrofage (24). La toate aceste nivele, POMC exercită efecte imunomodulatoare directe şi indirecte prin intermediul polipeptidelor hormonale rezultate din scindarea sa la nivel celular. În timp ce ACTH deprimă proliferarea şi secreţia celulelor imunitare, α-MSH intervine în modularea în sens inhibitor a limfocitelor T efectoare iar beta-endorfina şi metenkefalina sunt implicate în mecanismele imune supresoare (19).

Un rol aparte revine prolactinei ca hormon hipofizar stimulant al proliferării limfocitare şi secreţiei de citokine proinflamatoare. Aceasta este secretată şi de limfocitele circulante ca factor de activare a IFN-gamma şi IL_2. Stimulând în mod predominant proliferarea limfocitelor NK şi sinteza unor interleukine, prolactina a fost considerată de unii autori drept citokină imunomodulatoare (23).

La rândul său, hormonul de creştere stimulează dezvoltarea organelor limfoide şi totodată, temporizează îmbătrânirea sistemului imun.

Melatonina ca hormon pineal eliberat sub influenţa stimulării fibrelor simpatice centrale, de asemenea participă la modularea reacţiilor de apărare imunitară. În afara proprietăţilor sale stimulatoare a proliferării limfocitare şi activării fagocitozei, melatonina creşte eliberarea de interleukine de către limfocitele T helper şi exercită puternice efecte antioxidante (25). Îndeosebi IL_1 determină dezechilibre metabolice de tip hipoglicemiant, ca urmare a eliberării crescute de insulină şi a intensificării consumului celular de glucoză, dublate de activarea sintezei de glicogen şi lipide.

Aceste dezechilibre sunt însă contracarate de către efectele hiperglicemiante ale catecolaminelor şi hormonilor glucocorticoizi circulanţi. În felul acesta proprietăţile metabolice ale citokinelor întregesc reacţiile neuroendocrine compensatoare indispensabile restabilirii şi menţinerii echilibrelor homeostazice neuro-endocrino-imune. Dereglarea lor se realizează pe căi multiple de către solicitările stresante de diferite cauze normale sau patologice. Componenta imună a stresului în general, şi a celui psihoemoţional în particular, prezentând anumite particularităţi neuro-endocrino-modulatoare, în încheiere vor fi menţionate doar câteva dintre aceste particularităţi. O primă particularitate a relaţiilor stres - sistem imun este reprezentată de alterarea comunicării bidirecţionale şi reciproce existente între sistemele nervos, endocrin şi imun (26). În funcţie de natura stresorului, solicitările stresante pot stimula sau inhiba până la suprimare reacţiile neuro-endocrine modulatoare a răspunsurilor imune.

În cazul stresului de efort de pildă, au loc fenomene de imunitate adaptativă realizate cu participarea complexului hipotalamo-hipofizo-adrenal şi a sistemului simpatico-adrenergic pe de o parte şi a radicalilor liberi şi hormonilor locali aparţinând sistemului endocrin difuz pe de alta. Componenta imună a stresului de efort este reprezentată de eliberarea citokinelor, întregită de scăderea activităţii citotoxice a celulelor NK şi de creşterea atât a limfocitelor T helper cât şi a limfocitelor B anticorpoformatoare (27). Dintre citokine constantă este activarea secreţiei de IL_1, IL_2 şi IFN-gamma. IL_1 circulantă produsă periferic traversează bariera hematoencefalică, stimulând eliberarea în cascadă de CRF hipotalamic, ACTH hipofizar şi glucocorticoizi suprarenalieni, ca modulatori în sens inhibitor ai reacţiilor imune, în vederea restabilirii echilibrelor homeostatice imunitare.

În cazul stresului psiho-emoţional, scăderea citokinelor şi activităţii citotoxice a limfocitelor NK se însoţeşte de reducerea atât a răspunsurilor proliferative ale limfocitelor T la mitogeni de tipul convalatoxinei cât şi a secreţiei de IL_2, IFN-gamma şi anticorpi de către limfocitele B (28). Fenomenele imunosupresive rezultate, scăzând eficienţa reacţiilor de apărare imunitară pot avea un impact important asupra stării de sănătate. Stresul de examen de pildă, alterând parametrii specifici ai funcţiilor imune, poate determina scăderea rezistenţei la infecţii microbiene sau virale.

La rândul său, stresul de incertitudine este mai agresiv decât stresul de competiţie. Spre deosebire de anxietate, depresie şi stresurile psihoemoţionale negative care sunt imunosupresive, stresurile pozitive (râsul de exemplu) realizează efecte

benefice de lungă durată (de cel puţin 12 ore) reprezentate de creşterea activităţii citotoxice a celulelor NK, limfocitelor helper şi a imunoglobulinelor G şi M (29).

Referitor la bolile neuropsihice se admite că citokinele sunt implicate în fiziopatologia stărilor depresive, schizofreniei şi bolii Alzheimer (30). Experimental s-a demonstrat că lipopolizaharidele (LPS) microbiene produc depresie ca urmare a creşterii interleukinei-1 beta cerebrale. La rândul său, activarea aferenţelor vagale de către endotoxină atenuează eliberarea de citokine proinflamatoare (TNF, IL_1, IL_6 şi IL_{18}). Drogurile antidepresive (imipramina sau fluoxetina) de asemenea frânează secreţia de citokine indusă de LPS (31).

Alterări imune specifice şi nespecifice au fost semnalate de multă vreme în schizofrenie (32). În timp ce nivelul crescut al IL_6 a fost pus pe seama activării monocitelor şi macrofagelor, numărul scăzut al celulelor T helper-1 (TH_1) pare a fi consecinţa alterării raportului TH_1/TH_2 ca urmare a creşterii TH_2 în detrimentul limfocitelor TH_1. Sub influenţa terapiei cu neuroleptice se produce activarea atât a celulelor TH_1 precum şi a limfocitelor B şi producţiei de anticorpi la schizofrenici (33).

În bolile neurodegenerative, în general, şi boala Alzheimer, în particular, există de asemenea importante disfuncţii neuroendocrinoimune. Atât activitatea citotoxică a limfocitelor NK cât şi a factorului de necroză tisulară (TNF-alfa) apar crescute şi însoţite de o serie de perturbări hormonale reprezentate de creşterea secreţiei de cortizol şi scăderea nocturnă a hormonului somatotrop şi melatoninei (34). La aceste perturbări se adaugă conţinutul scăzut în neurotrofine de tipul NGF şi involuţia lobilor temporali şi hipocampusului (35). Şi alterarea neuronilor şi receptorilor colinergici, generată de creşterea conţinutului în proteină beta-amiloidă, contribuie la realizarea dereglărilor neuroimune din boala Alzheimer. La realizarea dereglărilor respective contribuie în oarecare măsură şi radicalii liberi ai oxigenului, carbonului şi azotului, adevăraţi monştri moleculari rezultaţi din reducerea univalentă a acestora, sau eliberaţi sub influenţa citokinelor celulare (36). Acumularea speciilor radicalare ale O_2 în detrimentul enzimelor antioxidante favorizează, după cum se ştie, intensificarea fenomenelor de peroxidare lipidică membranară şi de distrugere a pro-

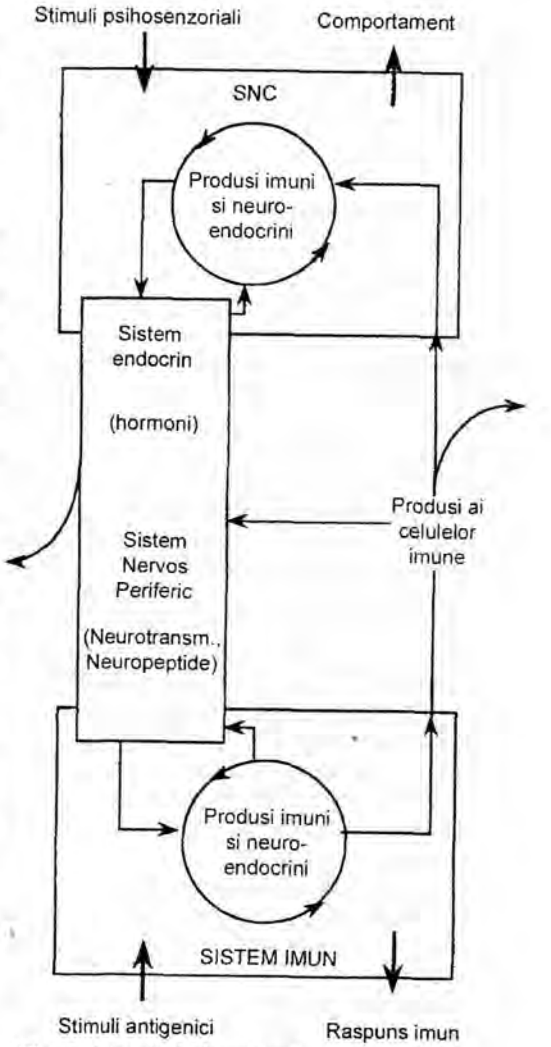


Fig. 5. Circuite bidirecţionale neuro-endocrino-imune centro-periferice

teinelor celulare, fenomene generatoare de stres oxidativ. Ca expresie a agresiunilor stresante celulare, stresul oxidativ activând enzimele denumite caspaze provoacă alterări biochimice adeseori ireversibile, ce duc la prăbuşirea reacţiilor de apărare imunitară şi la moarte celulară prin apoptoză sau necroză, generatoare de numeroase stări patologice, inclusiv neurodegenerative.

Deşi incomplete şi insuficient de clar prezentate, datele inedite expuse oferă sper o imagine de ansamblu asupra relaţiilor reciproce existente între sistemul neuroendocrin pe de o parte şi constituenţii sistemului imun pe de alta. Controlul reciproc al acestora este asigurat după cum s-a văzut, de circuitele bidirecţionale neuro-endocrino-imune centro-periferice şi invers. O schematică reprezentare a acestor circuite este ilustrată de fig. 5. Având ca interfaţă circuite comune nervoase, endocrine şi limfoide de autoreglare şi control subordonate sistemului nervos central, reacţiile imunitare reprezintă cea de a treia cale neuroefectoare de apărare contra agresiunilor antigenice indispensabilă asigurării echilibrelor homeostazice ale organismului.

Pentru a asigura integritatea lor imunochimică şi funcţională, să ne conformăm principiului *Semper adaptabilis* şi aşa cum spunea Anatole France: „Să ne trăim viaţa, lăsând şi pe alţii să trăiască”.

BIBLIOGRAFIE

1. Metalnikov S. Chorine V. Rôle de reflexes conditionnels dans l'immunité. *Ann Int Pasteur* 1926; 40: 893-900.
2. Dolin A, Dolina CA. *Pathology of higher nervous functions*. Moscow: Visshaya Skola, 1972.
3. Lukyanenko VI. The problem of conditioned reflex regulation of immunologic reactions. *Akad Nauk SSSR Uspekhi Sovrem Biol* 1961; 51: 170-187.
4. Benetato Gr, Baciu I, Vitebski V, Derevenco P, Telia M. Despre rolul scoarţei cerebrale în activitatea sistemului fagocitar şi mobilizarea anticorpilor. *Stud Cercet Şt Fil Cluj Acad RPR* 1952; 8 (1-2): 264-270.
5. Baciu I. *The role of the central nervous system in the inducement of the phagocytic reaction*. Doctorat disertation. Universitatea Cluj, 1946.
6. Reilly I, Rivalier E, Compagnon A, Friedman E, Pham AC, Butt H. Le rôle du systeme neurovegetatif dans les réactions d'hypersensibilité. *Ann Méd* 1936; 39: 165-188.
7. Danielopolu D. Identitat der anaphylaktischen Phänomene mit ascetylcholiwirkung. Paraphylaktischer Schock. *Dent Med Wschr* 1943; 69: 529.
8. Benetato Gr, Baciu I, Vlad I. Die Rolle der hypothalamischen vegetativen Zentren bei der phagozytentätigkeit. *Schwez Med Wschr* 1945; 75: 702-704.
9. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *Br J Exp Pathol* 1936; 17: 234-238.
10. Cannon WB. *Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. An account of recent researches into the function of emotional excitement*. 2nd ed. New York: Appleton, 1929, 404.
11. Smith KA, Gamble JR, Vadas MA. Cytokines in the inflammatory response. *Interferons and Cytokines* 1992, 21-26.
12. Spector NH. Neuroimmunomodulation of reactions to viral or pseudoviral antigens. In: Cooper EL editor. *Stress and Aging*. New York: Dekker, 1984.
13. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immuno-suppression. *Psychosom Med* 1975; 37: 333-340.
14. Besedovsky HO, Del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Rev* 1996; 17 (1): 64-89.
15. Blalock JE, Smith EM. The immune system: our mobile brain? *Immunol Today* 1985; 6: 155-167.
16. Robinson D. *Neurobiology*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998, 95-113.

17. Lawrence DA, Kim D. Central/peripheral nervous system and immune responses. *Toxicol* 2000; 142 (3): 189-201.
18. Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: Actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79 (1): 1-44.
19. McCarthy L, Wetzel M, Sliker JR, Eisenstein TK, Rogers TJ. Opioids, opioid receptors and the immune response. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62 (2): 111-123.
20. Maroder M, Bellavia D, Cacca A, Felli MP, Screpauti S. The thymus at the crossroad of neuroimmune interactions. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 741-747.
21. Elenkov JJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi SE. The sympathetic nerve - An integrative interface between two supersystems: The brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 2000; 52 (4): 595-638.
22. Sanders VM. The role of adrenoreceptor-mediated signals in the modulation of lymphocyte function. *Adv Neuroimmunomodul* 1995; 5: 283-298.
23. Montero A, Giovannoni AG, Sen L. Immunological properties of prolactin. *Medicina* 2000; 60 (4): 515-520.
24. Blalock JE. Proopiomelanocortin and the immune-neuro-endocrine connections. *Ann NY Acad Sci* 1999; 885: 161-172.
25. Kuhlwein E, Irwin M. Melatonin modualtion of lymphocyte proloferation and Th$_1$/Th$_2$ cytokine expression. *J Neuroimmunol* 2001; 117 (1-2): 51-57.
26. Rozlog LA, Kiecolt-Glaser J, Marucha PT, Sheridan JF. Stress and immunity: Implications for viral disease and wound healing. *J Periodontol* 1999; 70: 786-792.
27. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80 (3): 1055-1081.
28. Hiramoto RN, Solvason HB, Hsuch CM, Rogers CT. Psychoneuroendocrine immunology: perception of stress can alter body temperature and natural killer cell activity. *Int J Neurosci* 1999; 98: 95-129.
29. Berk LS, Felten DL, Tan SA, Bittman BB, Westengard J. Modulation of neuroimmune parameters during the eustress of humor-associated mirthful laughter. *Altern Therapy Health Med* 2001; 7 (2): 62-72.
30. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (5): 683-694.
31. Yirmiya R, Pollak Y, Morag M et al. Illness, cytokines and depression. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 478-487.
32. Muller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ. The immune system and schizophrenia - An integrative view. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 456-467.
33. Schwartz MJ, Chiang S, Muller N, Ackenheil M. T helper-1 and T helper-2 responses in psychiatric disorders. *Brain Behav Immunol* 2001; 15 (4): 340-370.
34. Ferrari E, Fioravanti M, Magri F, Solerte SB. Variability of interactions between neuroendocrine and immunological functions in physiological. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 583-596.
35. Otten U, Marz P, Heese K, Hock C, Kunz D, Rose-John S. Cytokines and neurotrophins interact in normal and diseased states. *Ann NY Acad Sci* 2000; 917: 322-330.
36. Okuma Y, Nomura Y. Role of muscarnic acetilcholine receptors in interleukin-2 synthesis in lymphocytes. *Jap J Pharmacol* 2001; 85 (1): 16-19.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

CĂI ALTERNATIVE DE ACTIVARE ALE SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ

B. Gurzu[1], M. Costuleanu[2], Gh. Petrescu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Fiziologie
Fcaultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Fiziopatologie

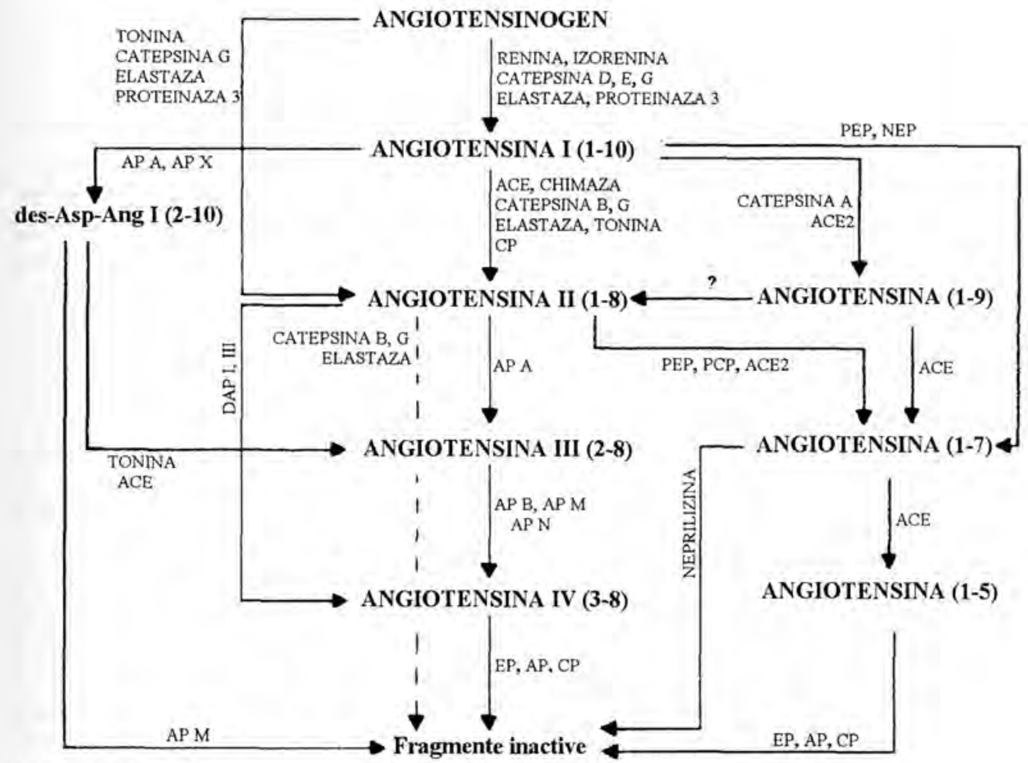
ALTERNATIVE PATHWAYS FOR THE ACTIVATION OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM (Abstract): The knowledge of the structure and function of the components of the renin-angiotensin system (RAS) is rapidly increasing. The classic pathway of angiotensin (Ang) II generation includes a reaction catalyzed by angiotensin-converting enzyme (ACE). We actually discuss the alternative pathways for the generation of Ang-II and other angiotensin peptides (Ang III, Ang IV, Ang (1-9), Ang (1-7), des-Asp-Ang I) and the responsible enzymes (tonins, cathepsins, chymases, aminopeptidases, dipeptidyl aminopeptidases, neutral endopeptidases, carboxypeptidases, ACE2 etc.). The development of novel enzyme inhibitors (e.g., nafamostat, sampatrilat) for more efficacious suppression of RAS activity is also considered. **Key words**: ANGIOTENSIN, ALTERNATIVE PATHWAYS

În ultimul sfert de secol s-au descris numeroase alte posibilităţi de generare a angiotensinei (Ang) II de către alte enzime decât enzima de conversie a Ang I în Ang II (ACE). Prima descriere a unei căi enzimatice "alternative" de formare a Ang II, ce nu utilizează enzima de conversie a angiotensinei (ACE), a fost făcută de Boucher (1974) (1) pentru tonina prezentă în glandele salivare de şobolan. În cele ce urmează vom face o scurtă trecere în revistă a câtorva enzime, altele decât ACE, implicate în sinteza angiotensinelor pe aşa numitele căi enzimatice "alternative" (fig. 1).

Toninele (serin proteaze) generează Ang II atât din Ang I cât şi din angiotensinogen. Pentru aceste enzime s-a identificat ARNm corespunzător în talamusul şi astrocitele şobolanilor. În acest mod tonina participă la sinteza Ang II cerebrale cu rol probabil în reglarea echilibrului hidroelectrolitic şi a presiunii arteriale, acţiuni observate şi după administrarea pe cale intracerebroventriculară a acestei substanţe (2). Tonina induce creşterea tensiunii arteriale. Decelarea unor cantităţi crescute de tonină şi ARNm specific în atriile cordului hipertrofiat, ca urmare a administrării de izoproterenol au sugerat o posibilă implicare a toninei în patologia cardiovasculară (3).

Pe lângă generarea Ang II, toninele intervin şi în sinteza Ang III din des-Asp-Ang I, în activarea reninei şi generarea de kinine biologic active (la pH 8).

Catepsina G este o serin-protează lizozomală din neutrofilele umane, ce catalizează sinteza Ang II din angiotensinogen şi Ang I, precum şi a Ang I din angiotensinogen. Neutrofilele activate eliberează şi alte serin-proteinaze cum ar fi **elastaza** şi **proteinaza 3** care pot elibera Ang I din angiotensinogen şi Ang II din Ang I şi angiotensinogen. Atât catepsina G cât şi elastaza pot degrada Ang II dar pot activa şi prorenina circulantă (4). Generarea şi degradarea Ang II de către proteinazele neutrofilelor sunt reacţii ce pot participa la răspunsul inflamator local şi la procesul de cicatrizare (4). De asemenea, catepsina G creşte de 3-4 ori activitatea bradikininei (5).



AP, AMINOPEPTIDAZA ; PEP, PROLIL ENDOPEPTIDAZA ; PCP, PROLIL CARBOXIPEPTIDAZA ; NEP, ENDOPEPTIDAZE NEUTRE ; DAP, DIPEPTIDIL AMINOPEPTIDAZE ; EP, ENDOPEPTIDAZE ; CP, CARBOXIPEPTIDAZE

Fig 1. Căi de sinteză ale angiotensinelor.

Catepsina D este o serin-protează larg răspândită atât în celulele mamiferelor cât şi la om. În celulele musculare netede aortice ale şobolanilor spontan hipertensivi (SHR) s-a observat o creştere a ARNm al catepsinei D, ceea ce indică o asociere între expresia crescută a acestei enzime şi unele anomalii genetice prezente la aceşti şobolani (6). Creşterea activităţii enzimatice a catepsinei D detectate în miofibroblastele miocardului de şobolan cu infarct, în miocitele cordului insuficient de câine şi în miocitele cordului hipertrofiat la SHR trataţi cu lisinopril sugerează participarea catepsinei D cardiace alături de renina circulantă, la sinteza angiotensinelor implicate în remodelarea cardiacă (7). Schimbarea fenotipului celulelor musculare netede vasculare în cultură, de la contractil la secretor, este însoţită şi de creşterea nivelurilor catepsinei D, ACE şi angiotensinogenului, având drept efect producerea de Ang II şi amplificarea expresiei factorilor de creştere celulară asociaţi acesteia (8). Identificarea catepsinei D, catepsinei G precum şi altor componente ale sistemului renină angiotensină (SRA) la nivelul ţesutului adipos indică implicarea angiotensinelor în adipogeneză şi obezitate (9). Atât catepsina D cât şi ACE au fost detectate şi în celulele dendritice ce însoţesc celulele Sternberg-Reed în subtipurile de boală Hodgkin cu

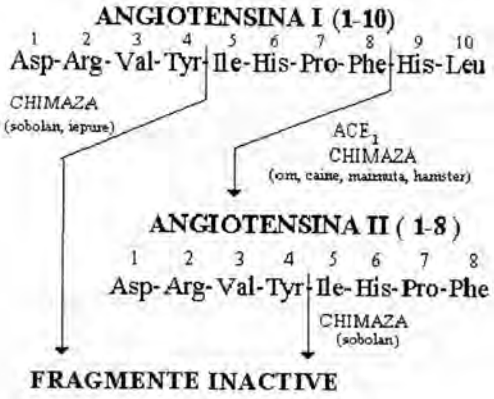


Fig. 2. Acţiunea chimazelor diferă funcţie de specie

scleroză nodulară şi cu predominanţă limfocitară, sugerându-se posibila implicare a catepsinei D în tumorigeneză (10).

La producerea şi degradarea angiotensinelor active participă şi alte catepsine. Catepsina E este implicată în sinteza Ang I şi a endotelinei, precum şi în scindarea substanţei P, a neurokininei A (de sute de ori mai rapid decât catepsina D) şi a factorului de creştere fibroblastică (FGF). Catepsina B poate juca atât rol de dipeptidil-carboxipeptidază generând Ang II din Ang I, cât şi rol de endopeptidază degradând Ang II. Catepsina A este o deamidază, localizată prin metode imunoenzimatice la nivelul cordului uman (atrii). Catepsina A clivează Ang I pentru a sintetiza Ang 1-9 (11). Experimentele efectuate utilizând extracte renale umane au arătat că Ang II poate fi generată din Ang I şi printr-un proces în două etape în care Ang (1-9) este intermediar (12). Una dintre enzimele implicate în acest proces pare a fi catepsina A.

Chimazele mamiferelor sunt o familie de serin-proteinaze clasificate în două grupuri distincte, α - şi β - enzime, care diferă prin specificitatea de substrat. Astfel, chimaza umană precum şi chimaza de câine, maimuţă sau hamster clivează legătura Phe^8-His^9 a Ang I şi produce Ang II, în timp ce chimaza de iepure hidrolizează legătura Tyr^4-Ile^5 a Ang I iar chimaza-1 din mastocitele peritoneale de şobolan hidrolizează legătura Tyr^4-Ile^5 a Ang II (fig. 2).

Comparativ cu alte chimaze, deşi prezintă un înalt grad de omologie a secvenţei aminoacizilor, chimaza cardiacă umană prezintă o înaltă specificitate de substrat pentru Ang I. Deşi, chimaza de câine hidrolizează legăturile Phe^7 - Phe^8 din substanţa P şi Tyr^{22} - Leu^{23} din peptidul vasoactiv intestinal, chimaza umană nu clivează aproape de loc aceste legături (13). Această specificitate deosebit de mare pentru Ang I ca substrat se datorează unor lanţuri de aminoacizi localizaţi în punctele cheie implicate în legarea enzimei de substrat: VTSNGPSKF (reziduurile 21-29), TEE (reziduurile 61-63), TSTLH (reziduurile 83-87), SHFRD (reziduurile 154-158) şi RS (reziduurile 200-201). Secvenţa de aminoacizi VTSNGPSKF (reziduurile 21-29) este considerată cel mai important determinant al înaltei specificităţi de substrat a chimazei cardiace umane (13). Rolurile chimazei variază de la specie la specie. Chimaza umană pare a fi implicată în mecanismele fiziopatologice ale unor entităţi cum ar fi ateroscleroza, infarctul miocardic, alterările metabolismului apolipoproteinelor şi degradarea matricei extracelulare. Chimaza umană nu intervine însă în reglarea presiunii arteriale (cel puţin nu în reglarea de scurtă durată). În ceea ce priveşte sinteza tisulară de Ang II există de asemenea diferenţe de la specie la specie. Dozarea Ang II generată la nivelul cordului, aortei şi plămânului la om şi la diferite animale (hamsteri, şobolani, iepuri, câini, porci şi maimuţe) a arătat că la toate speciile studiate plămânul asociază cea mai importantă activitate formatoare de Ang II, urmat de cord la om şi peretele aortic la animale. Generarea Ang II la nivelul cordului şi peretelui aortic se realizează în special cu ajutorul chimazei (excepţie la iepure şi porc), iar la nivelul plămânului pe o cale enzimatică ACE-dependentă, cu excepţia plămânului uman în care Ang II este formată în special pe o cale ACE-independentă (13, 14,15). La nivelul cordului uman ARNm specific chimazei a fost localizat în mastocite, celulele endoteliale şi celulele mezenchimale, în timp ce la rozătoare chimaza a fost detectată, prin metode imunoenzimatice, doar în mastocite (13). În acelaşi timp, există date experimentale ce sugerează că activitatea enzimatică a chimazei este mai crescută în ţesutul animal datorită numărului mai mare al mastocitelor (16).

Ang II nu este singura angiotensină biologic activă, o parte din produşii săi de metabolizare posedând proprietăţi similare sau contrare acesteia: Ang III (2-8), Ang IV (3-8) şi Ang (1-7). Majoritatea ţesuturilor şi organelor conţin o serie de peptidaze generatoare de fragmente active sau inactive ale Ang II, denumite generic angiotensinaze (17). Din această categorie fac parte aminopeptidazele, endopeptidazele, carboxipeptidazele şi alte enzime proteolitice (pepsină, tripsină, chimotripsină), majoritatea fiind zinc-metaloproteaze. Zinc metaloproteazele sunt clasificate în câteva familii distincte funcţie de situsul de legare al Zn: a) gluzincinele (termolizina, endopeptidaza-24.11, aminopeptidazele, ACE, endopeptidaza-24.15 şi subfamiliile neurotoxinelor tetanică şi botulinică); b) metzincinele (astacina, seralizina, reprolizina şi familia matrixinelor); c) inverzincinele (familia enzimelor ce degradează insulina); d) carboxipeptidazele; şi e) DD-carboxipeptidazele.

Aminopeptidaza A (angiotensinaza A, AP A, EC 3.4.11.7) îndepărtează primul aminoacid (acid aspartic) al lanţului peptidic al Ang I şi Ang II, formând des-Asp-Ang I şi, respectiv, Ang III (17). Îndepărtatea argininei din structura peptidică a Ang II de către **aminopeptidaza B** (AP B), **aminopeptidaza M** (AP M) sau **aminopeptidaza** N (AP N) duce la formarea hexapeptidului Ang IV (18). AP M poate cliva şi des-Asp-Ang I inactivând-o (19). Prezenţa acestor enzime la nivel tisular poate modifica proporţia între diversele angiotensine active. Astfel, la nivelul cortexului frontal al şoarecilor ce au primit o dietă bogată în colesterol se înregistrează o creştere a activităţii AP A, dar nu şi a AP B şi AP M, ceea ce determină o creştere a nivelurilor Ang III la nivel cerebral (20). O altă aminopeptidază este **aminopeptidaza X** (AP X) ce catalizează sinteza des-Asp-Ang I din Ang I (21). Activitatea AP X în plămân, rinichi, endoteliul aortei precum şi în plasmă a fost găsită mai crescută la SHR comparativ cu şobolanii normali sugerând că în unele ţesuturi ale SHR degradarea Ang I este deviată către des-Asp-Ang I. Deoarece des-Asp-Ang I este lipsită de efecte vasopresoare directe la niveluri fiziologice, formarea preferenţială a des-Asp-Ang I poate fi considerată un răspuns fiziologic la hipertensiunea SHR.

Un rol important în metabolismul angiotensinelor revine **dipeptidil aminopeptidazelor** (DAP) clasificate, pe baza specificităţii de substrat şi a pH-ului optim de acţiune, în cinci clase. DAP I (catepsina C) şi DAP III acţionează asupra Ang II la nivelul legăturilor Arg^2-Val^3 şi Tyr^4-Ile^5 generând Ang III şi, respectiv, Ang IV (17,22).

Enzima de conversie 2 (ACE2) este un omolog al ACE (23). Ca şi ACE, ACE2 este o zinc-metalopeptidază şi prezintă o formă legată de membrană şi una secretată. Totuşi, între cele două enzime există mai multe diferenţe. În primul rând, ACE şi ACE2 diferă în ceea ce priveşte activitatea enzimatică. ACE2 este o carboxipeptidază ce îndepărtează reziduul C-terminal al Ang I sau Ang II cu formarea de Ang (1-9) şi respectiv Ang (1-7), în timp ce ACE, fiind o dipeptidază, îndepărtează dipeptidul C-terminal al Ang I formând Ang II (23). ACE2 şi ACE prezintă deosebiri şi în ceea ce priveşte specificitatea de substrat. ACE2 clivează Ang I, Ang II, apelina 13, apelina

36, dinorfina A 113 şi des-Arg-bradikinină (23) ; în schimb, ACE clivează Ang I, Ang (1-9), bradikinina, substanţa P, neurotensina, enkefalina şi factorul eliberator de hormon luteinizant (17,24). O altă diferenţă existentă între cele două enzime este aceea că inhibitorii ACE (captopril şi lizinopril) nu inhibă şi ACE2 (23). De asemenea, există diferenţe şi în ceea ce priveşte exprimarea tisulară : ACE2 este exprimată în principal în cord, rinichi şi testicul în timp ce ACE a fost evidenţiată în cord, plămân, rinichi, colon, intestin subţire, ovar, testicul, prostată, ficat, muşchi scheletic, pancreas, creier şi tiroidă (17, 23). ACE2 catalizează *in vitro* formarea Ang (1-9) din Ang I şi formarea Ang (1-7) din Ang II (23). Ang (1-9) este catabolizată sub acţiunea ACE, fiind de aceea considerată un inhibitor competitiv al ACE (22, 25). Aşa cum am menţionat ACE2 clivează des-Arg-bradikinina (fig. 3), un vasodilatator local ce se leagă de receptorul B1 exprimat în decursul proceselor inflamatorii sau leziunilor tisulare. Spre deosebire de ACE2, ACE inactivează bradikinina ce exercită acţiuni vasodilatatoare sistemice prin intermediul receptorilor B2.

Efectele *in vivo* ale Ang (1-9) şi ale des-Asp-bradikininei sugerează un posibil rol al ACE2 în reglarea presiunii arteriale. Totuşi, experimente recente ce au utilizat şoareci *knockout* au arătat că lipsa ACE2 nu produce modificări ale presiunii arteriale sau ale funcţiei renale, însă determină creşterea nivelelor Ang II, creşterea expresiei genelor induse de hipoxie şi scăderea contractilităţii cardiace (26). Deci ACE2 pare a fi esenţială pentru reglarea funcţiei cardiace *in vivo*. În ceea ce priveşte reglarea presiunii arteriale rolul jucat de ACE2 este încă neclar.

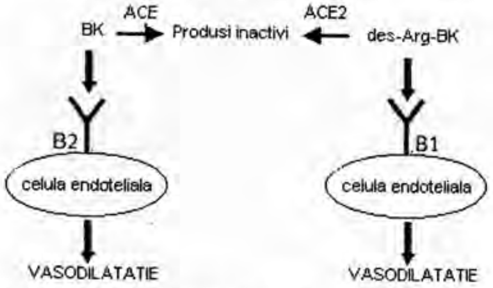


Fig. 3. Căi de degradare ale bradikininei şi des-Arg bradikininei de către ACE şi ACE2. (după Donoghue M şi colab., 2000)

Ang-(1-7) poate fi produsă din Ang I prin scindarea legăturii Pro^7-Phe^8 fie de către **endopeptidaze neutre** (NEP), respectiv **neprilizină** (Nep, EC 3.4.24.11) şi **endopeptidaza** 24.15 (EP 24.15, EC 3.4.24.15), fie de către **prolil-endopeptidază** (PEP, EC 3.4.24.26). Ang (1-7) poate fi sintetizată şi din Ang II prin scindarea legăturii Pro^7-Phe^8 de către PEP, prolil-carboxipeptidaza (PCP) sau ACE2 (25). O altă sursă pentru Ang (1-7) este Ang (1-9) prin scindarea legăturii Pro^7-Phe^8 de către ACE (23). Orice creştere a nivelurilor Ang I plasmatice sau tisulare este asociată cu creşterea formării de Ang (1-7), în unele condiţii experimentale Ang (1-7) fiind principalul peptid produs din Ang I (27). Generarea Ang (1-7) poate reprezenta un mecanism de limitare a efectelor vasopresoare şi proliferative ale Ang II. EP24.15 (sau timet-oligopeptidaza) este o zinc-metaloendopeptidază larg răspândită în creier, hipofiză şi gonade. Rolul de substrat pentru EP24.15 poate fi jucat de Ang I, neurotensina, bradikinina, nociceptin/orfanin FQ, precursorii de Leu- şi Met-enkefalin şi hormonul eliberator de gonadotrofine (28). Nep catalizează sinteza Ang (1-7) din Ang I, dar intervine şi în scindarea în fragmente inactive a peptidului atrial natriuretic, bradikininei şi a substanţei P (27). PEP este deosebit de activă la nivel cerebral unde, în afară de Ang II şi Ang I, mai acţionează şi asupra substanţei P, neurotensinei, bradikininei, arginin vasopresinei (AVP) şi alfa-MSH (hormonul melanotrop) (29). La pacienţii cu anorexie şi bulimie nervoasă (29) au fost găsite niveluri serice scăzute ale PEP sugerându-se o posibilă implicare a PEP în mecanismele fiziopatologice ale acestor afecţiuni. PCP (postprolin carboxipeptidaza sau angiotensinaza C) a fost identificată în celule endoteliale, leucocite, polimorfonucleare neutrofile, macrofage şi fibroblaste, precum şi în lichidul sinovial al articulaţiilor artritice şi în exudatul inflamator, ceea ce sugerează şi un posibil rol în inflamaţie (30). Ang (1-7) este hidrolizată la Ang (1-5) sub acţiunea ACE sau la Ang (1-4) în special de către Nep (23).

Existenţa unor căi multiple de generare ale angiotensinelor la nivel tisular prezintă importanţă atât din punct de vedere fiziologic cât şi terapeutic. Enzimele implicate în sinteza angiotensinelor la nivel tisular (cel puţin unele dintre ele) sunt activate în ischemie, hipercolesterolemie, hipertensiune şi inflamaţie şi pot realiza conexiuni între SRA şi alte sisteme enzimatice. Aceste enzime de sinteză a angiotensinelor nu joacă un rol major în reglarea presiunii arteriale, dar sunt asociate în principal cu remodelarea tisulară (31). Precizarea rolurilor fiziopatologice ale Ang II sintetizate pe aceste căi enzimatice "alternative" a necesitat utilizarea unor inhibitori enzimatici. Inhibitorii chimazelor şi endopeptidazelor adaugă noi posibilităţi terapeutice la controlul SRA, alături de inhibitorii ACE şi antagoniştii receptorilor AT1/2. Astfel, s-a constatat că utilizarea inhibitorilor chimazei poate preveni proliferarea vasculară fără afectarea presiunii arteriale (32). Administrarea unui inhibitor nonpeptidic al chimazei (SUN-C8257) la hamsteri ce au primit o dietă bogată în colesterol a prevenit depunerea lipidelor la nivelul valvelor aortice, dar nu a modificat nivelurile serice ale colesterolului (total şi LDL) sau presiunea arterială (31). BCEAB (inhibitor specific al chimazei) îmbunătăţeşte semnificativ evoluţia după infarcul miocardic acut (33). Sampatrilatul este un inhibitor de vasopeptidaze (inhibitor de ACE şi NEP) ce îmbunătăţeşte remodelarea cardiacă, rezultat al inhibării directe a fibrozei cardiace, cu acţiune posibilă prin intermediul sistemului peptidelor natriuretice (34). Nafamostatul (inhibitor de serin-proteaze) determină creşterea fluxului sanguin la nivelul membrelor inferioare precum şi a capacităţii de efort numai la pacienţii cu afecţiuni vasculare periferice (35). Primele rezultate ale studiilor preclinice şi clinice sunt promiţătoare în ceea ce priveşte introducerea inhibitorilor de angiotensinaze în tratamentul afecţiunilor cardiovasculare, deşi există şi efecte secundare (angioedem) ce impun teste viitoare privind siguranţa şi eficacitatea acestor substanţe. Utilizarea inhibitorilor chimazelor şi endopeptidazelor, încurajată de succesul terapeutic al inhibitorilor enzimei de conversie, adaugă noi posibilităţi terapeutice în controlul funcţionării sistemului renină-angiotensină.

BIBLIOGRAFIE

1. Boucher R, Asselin J, Genest J. A new emzyme leading to the direct formation of angiotensin II. *Circ. Res.* 1974 ; 34,35 : I-203—I-212
2. Araujo RC, Lima MP, Lomez ES et al. Tonin expression in the rat brain and tonin-mediated central production of angiotensin II. *Physio Behav* 2002 ; 76 : 327-333
3. Borges JC, Silva JA, Gomes MA et al. Tonin in rat heart with experimental hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003 ; 284 : H2263-H2268.
4. Ramaha A, Patston PA. Release and degradation of angiotensin I and angiotensin II from angiotensinogen by neutrophil serine proteinases. *Arch Biochem Biophys* 2002 ; 397 : 77-83
5. Minshall RD, Nedumgottil SJ, Igic R, Erdos EG, Rabito SF. Potentiation of the effects of bradykinin on its receptor in the isolated guinea pig ileum. *Peptides*. 2000 ; 21 : 1257-1264.

6. Hu WY, Fukuda Nu, Kanmatsuse K. Growth characteristics, angiotensin II generation, and microarray-determined gene expression in vascular smooth muscle cells from young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 2002 ; 20 : 1323-33.
7. Barlucchi L, Leri A, Dostal DE et al. Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is upregulated with heart failure. *Circ Res.* 2001 ; 88 : 298-304.
8. Hu WY, Fukuda N, Satoh C et al. Phenotypic modulation by fibronectin enhances the angiotensin II-generating system in cultured vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 ; 20 : 1500-1505.
9. Karlsson C, Lindell K, Ottosson M, Sjostrom L, Carlsson B, Carlsson LM. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 ; 83 : 3925-3929.
10. Brown RE, Nazmi RK. The Reed-Steinberg cell : molecular characterization by proteomic analysis with therapeutic implications. *Ann Clin Lab Sci.* 2002 ; 32 : 339-351.
11. Jackman HL, Massad MG, Sekosan M, Tan F, Brovkovych V, Marcic BM, Erdos EG. Angiotensin 1-9 and 1-7 release in human heart : role of cathepsin A. *Hypertension.* 2002 ; 39 : 976-981.
12. Drummer OH, Kourtis S, Johnson H. Effect of chronic enalapril treatment on enzymes responsible for the catabolism of angiotensin I and formation of angiotensin II. *Biochem Pharmacol.* 1990 ; 39 : 513-518.
13. Urata H, Boehm KD, Philip A, Kinoshita A, Gabrovsek J, Bumpus FM, Husain A, Celluiar localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart. *J clin Invest.* 1993 ; 91 : 1269-1281
14. Richard V, Hurel-Merle S, Scalbert E, Ferry G, Lallemand F, Bessou JP, Thuillez C. Functional evidence for a role of vascular chymase in the production of angiotensin II in isolated human arteries. *Circulation.* 2001 ; 104 : 750-752.
15. Akasu M, Urata H, Kinoshita A, Sasaguri M, Ideishi M, Arakawa K. Differences in tissue angiotensin II-forming pathways by species and organs in vitro. *Hypertension.* 1998 ; 32 : 514-520.
16. Craig SS, Schwartz LB. Tryptase and chymase, markers of distinct types of human mast cells. *Immunol Res.* 1989 ; 8 : 130-148.
17. Petrescu Gh. şi Hăulica I. *Sistemul Renina-Angiotensina de la experiment la clinica.* Bucuresti : Editura Academiei Romane, 2002
18. Stroth U, Unger T. The renin-angiotensin system and its receptors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999 ; 33 : S21-S28.
19. Palmieri FE, Petrelli JJ, Ward PE. Vascular, plasma membrane aminopeptidase M. Metabolism of vasoactive peptides. *Biochem Pharmacol.* 1985 ; 34 : 2309-2317
20. Ramirez-Exposito MJ, Garcia MJ, Mayas MD, Ramirez M, Martinez-Martos JM. Differential effects of dietary cholesterol on aminopeptidase A, B and M in the frontal cortex of male and female mice. *Nutr Neurosci.* 2001 ; 4 : 461-468
21. Sim MK, Lim BC. Determination of aminopeptidase X activity in tissues of normo- and hypertensive rats by capillary electrophoresis. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1997 ; 697 : 259-262.
22. Hui K-S. A novel dipeptidyl aminopeptidase in rat brain membranes. Its isolation, purification, and characterization. *J Biol Chem.* 1988 ; 263 : 6613-6618.
23. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000 ; 87 : E1-E9.
24. Corvol P, Michaud A, Soubrier F, Williams TA. Recent advances in knowledge of the structure and function of the angiotensin I converting enzyme. *J Hypertens Suppl.* 1995 ; 13 : S3-S10.
25. Ferrario CM, Iyer SN. Angiotensin-(1-7) : a bioactive fragment of the renin-angiotensin system. *Regul Pept.* 1998 ; 78 : 13-18.
26. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* 2002 ; 417 : 822-828.

27. Allred AJ, Diz DI, Ferrario CM, Chappell MC. Pathways for angiotensin-(1—7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2000 ; 279 : F841- F850.
28. Cummins PM, Pabon A, Margulies EH, Glucksman MJ. Zinc coordination and substrate catalysis within the neuropeptide processing enzyme endopeptidase EC 3.4.24.15. Identification of active site histidine and glutamate residues. *J Biol Chem.* 1999 ; 274 : 16003-16009.
29. Maes M, Monteleone P, Bencivenga R et al. Lower serum activity of prolyl endopeptidase in anorexia and bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2001 ; 26 : 17-26
30. Kumamoto K, Stewart TA, Johnson AR, Erdos EG. Prolylcarboxypeptidase (angiotensinase C) in human lung and cultured cells. *J Clin Invest.* 1981 ; 67 : 210-215.
31. Uehara Y, Urata H, Ideishi M, Arakawa K, Saku K. Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta. *Cardiovasc Res* 2002 ; 55 : 870-876
32. Takai S, Miyazaki M. Development and application of chymase inhibitors : effect of chymase inhibitor on vascular proliferation. *Jpn J Pharmacol.* 2002 ; 90 : 223-227.
33. Jin D, Takai S, Yamada M, Sakaguchi M, Yao Y, Miyazaki M. Possible roles of cardiac chymase after myocardial infarction in hamster hearts. *Jpn J Pharmacol.* 2001 ; 86 : 203-214.
34. Maki T, Nasa Y, Tanonaka K, Takahashi M, Takeo S. Beneficial effects of sampatrilat, a novel vasopeptidase inhibitor, on cardiac remodeling and function of rats with chronic heart failure following left coronary artery ligation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 ; 305 : 97-105.
35. Urabe Y, Ideishi M, Sasaguri M, Ikeda M, Arakawa K. Beneficial effects of a serine protease inhibitor in peripheral vascular disease. *Am J Cardiol.* 1993 ; 72 : 218-222.
36. Quaschning T, Galle J, Wanner C. Vasopeptidase inhibition : A new treatment approach for endothelial dysfunction. *Kidney Int Suppl.* 2003 ; 84 : 54-57.

NOUTĂŢI

SCĂDEREA PRESIUNII ABDOMINALE LA PACIENŢII CU ASCITĂ REDUCE REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Efectul reducerii presiunii intra-abdominale asupra presiunii sfincterului esofagian inferior (SEI) şi monitorizarea pH-metrică 24 ore au fost studiate pe un lot format din 16 bolnavi cu ascită, înainte şi după paracenteză. Presiunea SEI nu s-a modificat în urma reducerii presiunii intra-abdominale (înaintea paracentezei : 17,48 mmHg şi postparacenteză : 18,67 mmHg). Rezultatele au fost împărţite în două grupuri în funcţie de reducerea presiunii intra-abdominale obţinute : grupul A la care această reducere a fost mai mare de 70% şi grupul B format din pacienţii la care scăderea a fost mai mică de 70%. Nu s-au înregistrat modificări ale presiunii SEI în nici unul din grupuri : în grupul A (înainte : 15,60 mmHg, după : 18,09 mmHg) şi grupul B (înainte : 23,09 mmHg, după : 20,40 mmHg). Totuşi, monitorizarea pH-metrică 24 ore a evidenţiat faptul că refluxul patologic la pacienţii cu ascită s-a redus în urma efectuării paracentezei ($p < 0,05$; numărul total al episoadelor de reflux gastroesofagian înainte de paracenteză a fost de 520,26 şi postparacenteză 136,26). Toţi parametrii monitorizării pH-metrice au fost diferiţi ($p < 0,05$) înainte şi după reducerea presiunii intra-abdominale în grupul A, însă nu şi în grupul B. Presiunea SEI nu a înregistrat modificări semnificative ($p > 0,05$) atunci când presiunea intra-abdominală a fost redusă semnificativ ($p < 0,05$). Pacienţii cu ascită au prezentat reflux gastroesofagian. Scăderea presiunii intra-abdominale mai mare de 70% determină o reducere importantă a refluxului gastroesofagian (Navarro-Rodriguez T, Hashimoto CL, Carrilho FJ, Strauss E, Laudanna AA, Moraes-Filho JPP. Reduction of abdominal pressure in patients with ascites reduces gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus*, 2003 ; 16 (2) : 77).

Gabriela Balan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

ASTMUL DIFICIL - ASPECTE CLINICO-PATOGENICE

C. Grigoraş
Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi

DIFFICULT ASTHMA - CLINICO-PATHOGENICAL ASPECTS (Abstract): Difficult asthma is an uncommon disease (likely < 5% of total asthma). It is poorly understood and often difficult to treat. The first step is to make an accurate differential diagnosis and to avoid the most important factor, which influence the condition of the disease. Between these factors, the exposure to allergens and the gastro-esophageal reflux seems to be the most important. The term is usually applied to conditions that are hard to solve, sometimes dangerous or even life-threatening forms of asthma: corticoid-resistant asthma, corticoid-dependent asthma, brittle asthma, premenstrual asthma and near-fatal asthma. **Key words**: DIFFICULT ASTHMA, CORTICO-RESISTANT ASTHMA, BRITTLE ASTHMA

Astmul dificil, cunoscut şi sub denumirea de astm refractar, afectează mai puţin de 5% din totalul pacienţilor astmatici. Este definit ca astmul bronşic slab controlat în ceea ce priveşte simptomatologia, frecvenţa exacerbărilor, obstrucţia căilor aeriene şi necesarul de beta-2 agonişti cu durată scurtă de acţiune, în ciuda unei corecte încadrări în treapta de severitate şi a tratamentului adecvat treptei respective.

Consensul ATS a stabilit în iulie 2000 criteriile de definire ale astmului refractar. Pentru diagnostic sunt necesare unul sau ambele criterii majore şi cel puţin două criterii minore, în scopul obţinerii controlului bolii în treapta de astm uşor - moderat persistent (1).

Criterii majore:

- necesar permanent sau aproape permanent (>50% din perioada unui an) de corticosteroizi oral;
- necesar zilnic de doze înalte de corticosteroizi inhalatori (> 1260 μg beclometazonă dipropionat / > 1200 μg budesonid / > 880 μg fluticazonă propionat).

Criterii minore:

- necesar zilnic de medicaţie controler (beta2 agonişti cu durată lungă, teofiline retard, antileucotriene etc.) adăugată corticoterapiei orale;
- necesar zilnic sau aproape zilnic de beta2 agonişti cu durată scurtă de acţiune;
- persistenţa obstrucţiei căilor aeriene (VEMS < 80% din prezis; variabilitate PEF>20%);
- una sau mai multe internări în urgenţă anual;
- trei sau mai multe "cure" de corticoterapie orală anual;
- deteriorare rapidă a VEMS la reducerea cu mai puţin de 25% a dozei de corticosteroizi;
- episoade anterioare de "near fatal asthma".

Înainte de a eticheta un astm bronşic ca "dificil", clinicianul ar trebui să elimine toate condiţiile care ar mima astmul bronşic (tab. I) sau factorii care pot contribui la alterarea controlului unui astm bronşic cert diagnosticat (tab. II), cerinţe care pot fi îndeplinite uneori numai după o perioadă de supraveghere de 6 - 12 luni(2).

O problemă din ce în ce mai dezbătută o reprezintă implicaţiile refluxului gastro-esofagian, a cărui prevalenţă la astmatici variază între 34 şi 89%, în funcţie de criteriile de definire şi de populaţia studiată. Deşi rezultatele studiilor efectuate sunt contradictorii, există autori care susţin ideea că refluxul gastro-esofagian reprezintă cel mai comun posibil trigger al astmului bronşic dificil şi că terapiile antireflux (implicând chiar intervenţiile chirurgicale) pot îmbunătăţi condiţia acestor bolnavi (3). Se pare că refluxul gastro-esofagian, în mod cert mai frecvent la pacienţii astmatici, nu alterează marcat funcţionalitatea pulmonară dar, prin simptomele respiratorii cauzate (în mod special tusea) alterează calitatea vieţii, motiv pentru care o probă terapeutică cu inhibitori de pompă de protoni în doze eficiente, pentru două săptămâni, ar trebui avută în vedere la pacienţii susceptibili (4).

TABELUL I
Afecţiuni care pot mima astmul bronşic

Disfuncţia corzilor vocale
BPOC
Bronşita cronică
Bronşiectazia
IC congestivă
Tuberculoza
Fibroza chistică
Traheobronhomalacia
Corpi străini
Tumori endobronşice
Amiloidoza bronşică

Există mai multe mecanisme patogenice, eventual combinate, implicate în astmul dificil: inflamaţie eozinofilică excesivă mediată Th_2, inflamaţie neutrofilică (COPD *like*), inflamaţie persistentă în căile aeriene distale, remodelare bronşică ireversibilă.

Pacienţii cu astm bronşic sever se pot împărţi practic în două categorii distincte din punct de vedere patologic, fiziologic şi clinic (5):

- pacienţi cu predominanţă eozinofilică în căile aeriene şi, corespunzător, cu îngroşarea membranei bazale, asociată cu creşteri ale limfocitelor (CD_3, CD_4, CD_8, CD_{25}), mastocitelor şi macrofagelor şi cu risc mai mare de exacerbări severe;
- pacienţi fără inflamaţie eozinofilică marcată şi fără îngroşarea membranei bazale dar cu parametrii funcţionali sensibil mai alteraţi şi cu o creştere a IL-8 în spută.

Neutrofilele sunt crescute la ambele categorii de pacienţi, mai pronunţat la categoria non-eozinofilică, deşi există pacienţi cu inflamaţie neutrofilică chiar în formele uşoare-medii de boală. Studiile morfometrice au evidenţiat modificări regionale în distribuţia celulelor inflamatorii, în particular a eozinofilelor, de-a lungul peretelui căilor aeriene. Astfel, în căile aeriene mari, inflamaţia este predominantă în zona internă (între membrana bazală şi stratul musculaturii netede) a peretelui bronşic în timp ce în căile aeriene periferice există o celularitate mai mare dispusă extern (6).

Cele mai importante modificări caracteristice remodelării bronşice, evaluate prin biopsii endobronşice, au fost remarcate la nivelul musculaturii netede şi a membranei bazale, atât proximal cât şi distal. Îngroşarea membranei bazale este dată în special de modificările *laminei reticularis* constând în acumularea crescută de fibronectină şi colagen tip I, III si V. La nivelul căilor

TABELUL II
Factorii care pot contribui la alterarea condiţiei astmului bronşic

Complianţa scăzută la tratament	Poluare indoor / outdoor
Factori psihosociali şi emoţionali	Refluxul gastroesofagian
Tratament inadecvat treptei de tratament	Patologia rinosinusală
Tehnica deficitară de administrare a medicaţiei inhalatorii	
Expunere continuă la alergeni	Infecţii virale/ microorganisme (Chlamidia)

aeriene mari (cu diametrul mai mare de 3 mm) răspunsul fibrotic, deşi caracteristic astmului, nu permite diferenţierea gradelor de severitate ale bolii (6). În schimb, periferic, grosimea membranei bazale se corelează bine cu severitatea astmului, cu declinul VEMS-ului şi cu sensibilitatea la metacolină dar nu este dependentă de atopie sau de durata bolii (7). În general, membrana bazală apare mai îngroşată la pacienţii cu inflamaţie eozinofilică predominantă şi este un indicator predictiv de risc pentru evenimente fatale ulterioare.

Au fost descrise cele mai importante forme ale astmului dificil pornind de la observaţii pe grupuri relativ mici de pacienţi care ar trebui ulterior confirmate pe cohorte mari fără a exclude şi alte forme (ex : astmul bronşic indus de aspirină, astmul nocturn etc.) :

- Astmul bronşic cortico-rezistent ;
- Astmul bronşic cortico-dependent ;
- Astmul bronşic fragil (" Brittle asthma") ;
- Astmul bronşic premenstrual ;
- Astmul acut grav ("Near fatal asthma").

ASTMUL BRONŞIC CORTICO-REZISTENT

Deşi marea majoritate a pacienţilor astmatici au un răspuns favorabil la corticosteroizi, există totuşi un procent redus de pacienţi la care nu se obţine o ameliorare în scorul simptomelor, a funcţiei pulmonare şi a hiperreactivităţii bronşice, chiar la doze mari de corticosteroizi administrate sistemic. Aceşti pacienţi sunt etichetaţi "cortico-rezistenţi" şi pun mari probleme de diagnostic şi tratament. Nu există o asociere între dezvoltarea rezistenţei la steroizi şi vârstă, dar pacienţii cu astm cortico-rezistent (ca şi cei cu astm cortico-dependent) au, în general, o formă de boală mai severă, cu evoluţie mai îndelungată şi cu un răspuns slab la corticosteroizii inhalatori în antecedente.

Chiar dacă nu există actualmente o definiţie standard, un diagnostic de astm bronşic corticorezistent ar trebui luat în discuţie la un pacient la care nu se obţine o creştere cu mai mult de 15% a VEMS-ului matinal prebronhodilatator după 2 săptămâni de 40 mg prednison zilnic (8). O altă definiţie împărtăşeşte practic aceeaşi idee : lipsa răspunsului adecvat după o cură per os de corticosteroizi cu VEMS-ul prebronhodilatator mai mic de 60% din prezis (în prezenţa scăderii VEMS/FVC sub 70%) după 7 - 14 zile de corticoterapie orală. Cu toate acestea, tratamentul cu doze înalte de cortizon administrat atât oral cât şi inhalator ar trebui prelungit cel puţin 6 luni înainte de a se defini cu certitudine statusul de corticorezistenţă.

Mecanismele de acţiune ale glucocorticoizilor

La nivel molecular, glucocorticoizii influenţează transcripţia la nivel de genă ceea ce reprezintă unul din mecanismele principale de acţiune. Ei difuzează din mediul extracelular în celulă, unde se cuplează cu receptorul glucocorticoid alfa, receptor citoplasmatic "protejat" prin legarea de diverse proteine, incluzând "heat-shock protein 90", care joacă rolul de "chaperone" (9). Complexul hormon - receptor suferă o modificare conformaţională care-i permite translocarea în nucleu, unde se leagă de secvenţele ADN specifice ("glucocorticoid response element") modulând astfel transcripţia anumitor gene ţintă.

Un rol important îl au activităţile histonelor acetil-transferaze (CBP - "complex binding protein") sau factorul asociat (pCAF) de cataliză a acetilării histonelor care permite activarea cromatinei. Astfel, mecanismul de transactivare este iniţiat cu modificarea structurii ADN-ului şi accesarea genelor promotoare ale secvenţei de transcripţie. Efectele glucocorticoizilor sunt mediate în parte prin reducerea acetilării histonelor, fie prin inhibarea directă a acetiltransferazei fie, indirect, prin stimularea histon - deacetilazei(10).

Interacţiunea dintre GR şi secvenţele ADN poate declanşa fie amplificarea expresiei genelor care sintetizează proteine antiinflamatorii (lipocortina 1, MIF, annexin1) ori receptori β-adrenergici ("up-regulation"), fie inhibarea unor gene pro-inflamatorii responsabile de producerea unor mediatori inflamatori ca, de exemplu, citokine (IL-1b, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, TNFα, GM- CSF), enzime cu activitate inflamatorie (COX-2), receptori inflamatori (bradikinine, NK2, NK3), peptide inflamatorii (endoteline).

Glucocorticoizii pot acţiona şi prin supresia directă a factorilor de transcripţie cu efecte pro-inflamatorii (proteina activatoare AP-1, factorul CREB, factorul nuclear Kappa B) responsabili de sinteza unor proteine (IL8, RANTES, molecule de adeziune ICAM-1 etc.), implicate în procesele chemoatractante si chemokinetice (11). Interesant de remarcat este faptul că supraexpresia AP-1 sau a altor factori de transcripţie poate inhiba legarea complexului hormon-receptor de elementele de răspuns glucocorticoid. Se pare că medicaţia corticosteroidă ar avea şi proprietatea de a induce expresia IL 10, citokină cu proprietăţi antiinflamatorii, de către limfocitele CD4+, al cărei nivel este scăzut la astmatici (12).

Recent a fost descris receptorul glucocorticoid beta cu localizare nucleară, acţionând ca modulator negativ pentru glucoreceptorul alfa (13).

Mecanismele moleculare se traduc la nivel celular prin efecte variate. Se pare că ţinta celulară primară de acţiune pentru glucocorticosteroizi o constituie limfocitele. GCS reduc numărul limfocitelor T si B, inhibă secreţia de IL1 si TNF de către macrofage, cresc apoptoza eozinofilelor şi mastocitelor.

Mecanismele rezistenţei la glucocorticoizi

În general este vorba de o relativă rezistenţă care, de fapt, înseamnă scăderea sensibilităţii la corticosteroizi datorită inflamaţiei persistente, în general cu eozinofile şi limfocite. Dar, la aceşti pacienţi există, de asemeni, o creştere a numărului neutrofilelor în căile aeriene comparativ cu astmaticii cu forme uşoare de boală şi cu persoanele normale, creştere evidenţiată de studiul lichidului de lavaj şi a biopsiilor endobronşice.

Se pare că scăderea sensibilităţii la corticosteroizi nu poate fi explicată de defecte în legarea steroizilor de receptorii citoplasmatici. Nici structura receptorilor implicaţi în legarea de corticosteroizi nu este modificată. La aceşti pacienţi s-a constatat că translocaţia nucleară a legăturii receptor-glucocorticoid este redusă la aproximativ 50% dintre ei, comparativ cu astmaticii cortico-sensibili.

Aceşti pacienţi, care reprezintă marea majoritate (90%) dintre cei etichetaţi "cortico-rezistenţi", aparţin tipului I care este caracterizat de o scădere reversibilă a afinităţii limfocitelor T pentru glucocorticoizi (14). Probabil că acest tip este o dezordine cîştigată asociată cu riscul unor severe efecte adverse la tratamentul cronic cu corticosteroizi. S-a observat la aceşti pacienţi în BAL o creştere a numărului de eozinofile şi o creştere în expresia genelor pentru IL-2 si IL-4, citokine care nu scad la tratamentul cu corticosteroizi inhalatori, dar nici o diferenţă în expresia IL-5 şi a IFN–gamma, comparativ cu astmaticii corticosensibili (15). Este interesant de remarcat că incubarea celulelor cu IL-2 sau IL-4 singure nu ar afecta sensibilitatea la corticosteroizi faţă de incubarea lor cu ambele citokine. Date recente au arătat că IL-2 combinată cu IL-4 activează P38 mitogen activated protein (MAP) kinaza care fosforilează receptorul glucocorticoid prevenind astfel translocarea nucleară, inhibarea acestei kinaze impunîndu-se ca un potenţial tratament de viitor(16). Mai mult, această scădere a afinităţii receptorilor pentru glucocorticoizi a fost observată numai la celulele T, nu şi la celulele non-T.

În plus, în astmul cortico-rezistent, limfocitele CD4+ nu generează IL-10, sugerând că aceasta este una din explicaţiile pierderii efectului terapeutic a corticosteroizilor la aceşti subiecţi (12). O altă posibilă explicaţie este legată de anomalii în acetilarea histonelor, cunoscut fiind faptul că astmaticii care fumează şi care au un răspuns mai slab la corticosteroizi, au o reducere a activităţii histon-deacetilazei (17).

Tipul II de pacienţi se caracterizează prin faptul că atât celulele T cât şi non T au un număr anormal de mic de receptori corticosteroizi (14). Este vorba de adevărata "corticorezistenţă" care este rară, incidenţa ei nedepăşind 1 caz la 1000 astmatici. S-a observat la acest tip de pacienţi o supraexpresie a AP-1, rezultat al activării Jun N-terminal kinazei (JNK), care ar lega un număr de receptori glucocorticoizi reducând disponibilitatea acestora (18). Nu se asociază cu efecte semificative adverse în urma tratamentului cronic cu corticosteroizi şi se pare că reprezintă un defect primar.

Există date, insuficient confirmate însă, care subliniază rolul receptorilor glucocorticoizi de tip beta în mecanismul corticorezistenţei, receptori care exercită un efect modulator negativ pe receptorii glucocorticoizi alfa. Mai mult, s-a observat că incubarea celulelor T de la voluntari sănătoşi cu IL-2 şi IL-4 induce expresia glucocorticoizilor de tip beta. Deşi s-a demonstrat existenţa unui număr mai mare de receptori glucocorticozi beta la pacienţii cu astm corticorezistent faţă de cei cu astm corticosensibil, nu s-a publicat încă nici un studiu care să confirme ipoteza că celulele ar contine mai mulţi receptori beta decât alfa. Alte studii au raportat că receptorii beta sunt implicaţi în reducerea apoptozei neutrofilelor, celule cu implicaţii majore în formele cronice de boală, prelungirea supravieţuirii acestora, putând contribui la corticorezistenţa întâlnită la unii pacienţi (19). Trebuie subliniat faptul că unul din efectele corticosteroizilor este tocmai inducerea apoptozei neutrofilelor, celule secretoare de metaloproteinaze şi radicali oxizi cu implicaţii în remanierile structurale ale căilor aeriene (20).

Pacienţii cu astm sever au un nivel şi o activitate crescută a metaloproteinazelor (MMP-9) şi a antimetaloproteinazelor cu activitate fibrogenă (TIMP-1) în spută comparativ cu pacienţii cu forme uşoare de astm şi cu persoanele normale, expunerile repetate la alergeni crescând nivelele MMP-9 şi raportul MMP-9/ TIMP-9 (21).

Dealtfel, unele studii efectuate la pacienţii cu astm bronşic cronic au confirmat existenţa modificărilor structurale în pereţii căilor aeriene, modificări caracteristice în special inflamaţiei eozinofilice, atât proximal cât şi distal, definite prin fibroza subepitelială, depozite de colagen, creşterea numărului de vase sanguine în submucoasă, hiperplazia fibrelor nervoase, hipersecreţie de mucus precum şi o creştere a masei musculare netede. Peretele căilor aeriene este mai îngroşat la pacienţii cu astm bronşic, proporţional cu severitatea bolii, modificare bine evidenţiată de examenul computertomografic toracic de înaltă rezoluţie. Veritabila "remodelare" întâlnită pare a fi explicată de amplificarea expresiei factorilor de creştere şi a anumitor citokine cum ar fi TNF alfa , IL4, endotelina şi, în special, TGFß-1 şi IL11 (22). TGFß-1, produs de eozinofile şi fibroblaste, este detectat în cantităţi mari în BAL la pacienţii astmatici şi se corelează cantitativ cu grosimea membranei bazale şi cu severitatea bolii (23).

ASTMUL BRONŞIC CORTICO-DEPENDENT

Reprezintă forma de astm bronşic care poate fi controlat doar prin corticosteroizi cu administrare sistemică, în principal orală, adăugaţi unor doze relativ mari de corticosteroizi inhalatori şi beta2 agonişti cu durată scurtă sau lungă de acţiune.

Înainte de a considera reală scăderea sensibilităţii la corticosteroizi, clinicianul va trebui să confirme diagnosticul de astm bronşic, să se asigure că tehnica de administrare a medicaţiei este corectă ori că alergenii sau alţi factori agravanţi (ex. refluxul gastro-esofagian) au fost îndepărtaţi. O altă posibilă explicaţie ar fi administrarea cronică de beta2 agonişti cu durată scurtă de acţiune care activează factorul de transcripţie CREB, care se poate lega de GR formând CREB-GR şi, ca urmare, va fi împiedicată cuplarea GR cu GRE.

Se pare că mecanismul acestei forme de astm este legat de activarea mai amplă a eozinofilelor, limfocitelor T, IL5 şi a altor factori proinflamatori. Există o creştere a IL1beta şi a TNFalfa care activează factorii de transcripţie AP1 şi NFkB, iar aceştia se leagă de receptorii glucocorticoizi reducând numărul acestora. La aceşti pacienţi s-a constatat un număr mai mare de neutrofile în lichidul de lavaj. În general este vorba de o reversibilitate a obstrucţiei mai redusă în aceste forme în care există o pondere mai mare a leziunilor de emfizem şi a bronşiectaziilor la examenul computertomografic toracic.

ASTMUL FRAGIL ("BRITTLE ASTHMA")

Termenul de "brittle asthma" a fost propus pentru acei pacienţi a căror debit expirator de vârf (PEF) variază haotic, într-un *pattern* ce ar putea conduce la deces printr-un atac acut sever. Incidenţa este rară de 1 caz la 2000 de astmatici.

La aceşti pacienţi se constată o creştere excesivă a eozinofiliei în spută, considerată ca marker a instabilităţii, şi o percepţie alterată al dispneei datorită inflamaţiei eozinofilice(24).

Există două tipuri :

Tipul I – include acei pacienţi cu astm bronşic cu o variabilitate zilnică a PEF mai mare de 40% pentru cel puţin 50% din perioada de urmărire în ciuda dozelor maximale de corticoterapie inhalatorie adăugată adesea corticoterapiei orale. Această formă de astm bronşic, "pseudocorticorezistentă", este întâlnită mai ales la femei (raportul femei/ bărbaţi = 4/1), puternic atopice, cu *triggeri* alimentari frecvent recunoscuţi anamnestic, la care tulburările de personalitate conduc adesea la instabilitate psiho-socială (25).

Managementul tipului I "brittle asthma" pune cele mai dificile probleme nu doar datorită faptului că triggerii sunt adesea dificil de identificat şi, implicit, de evitat cât mai ales ineficienţei atât a terapiei corticoide, chiar în doze mari, cât şi a beta$_2$ agoniştilor cu administrare inhalatorie. Se pare că, pe lângă identificarea şi evitarea factorilor declanşatori, singura terapie utilă o reprezintă beta$_2$-agoniştii (uzual terbutalina) cu administrare subcutanată continuă în doze variind între 6 si 15 mg zilnic (25).

Tipul II – include acei pacienţi cu astm bronşic care, pe fondul unui bun control a bolii, dezvoltă un atac acut, de obicei în câteva minute, cu răspuns mediocru la terapia uzuală de criză, care necesită deseori ventilaţie mecanică (25). Spre deosebire de tipul I, în tipul II "brittle asthma" există mai puţine date referitoare la factorii de risc. Totuşi unii pacienţi pot declanşa crize severe după expunerea la sporii fungici (Alternaria)(26).

Adrenalina adminstrată inhalator sau, preferabil, injectabil are utilitate superioară beta 2 agoniştilor, probabil din cauza acţiunii pe alfa receptorii adrenergici.

ASTMUL BRONŞIC PREMENSTRUAL

Reprezintă forma de astm bronşic a cărui deteriorare în termeni clinici şi funcţionali, exprimată prin creşterea perioadei exacerbării cît şi a numărului spitalizărilor, are loc predominant în perioada premenstruală. Această entitate, care reprezintă o formă mai severă de boală, poate fi întâlnită până la un sfert din femeile astmatice în perioada reproductivă (27). Ameliorarea condiţiei bolii are loc odată cu menstruaţia iar răspunsul la corticoterapie orală sau inhalatorie este, cel mai adesea, incomplet. Mecanismele patogenice prin care modificările hormonale premenstruale conduc la deteriorarea astmului sunt încă insuficient cunoscute.

În mod normal, premenstrual, spre sfârşitul fazei luteale a ciclului menstrual (zilele 21-26), odată cu creşterea concentraţiei serice de progesteron, se constată o creştere a densităţii beta receptorilor, spre deosebire de femeile cu astm stabil la care nu se constată diferenţe în funcţia beta2 receptorilor între fazele foliculară şi luteală (28). În schimb, la pacientele cu deteriorarea astmului premenstrual, se observă chiar o scădere a numărului de receptori beta în timpul fazei luteale, tulburare care pare a fi unul din mecanismele responsabile acestei entităţi (29). S-a constatat că administrarea de progesteron în timpul fazei foliculare (zilele 6-13) produce o creştere a numărului de receptori beta (up-regulation), mai ales la femeile sănătoase, în timp ce administrarea de estradiol nu ameliorează simptomatologia pacientelor cu astm bronşic premenstrual (30). Există chiar o scădere a teofilinemiei serice în perioada premenstruală la pacientele aflate în tratament.

Un alt mecanism incriminat în patogenia acestei forme de astm pare a fi legat de scăderea concentraţiei de progesteron şi a receptorilor de progesteron, aspect susţinut de faptul că administrarea de progesteron, chiar sub forma pilulelor contraceptive combinate ar putea îmbunătăţi condiţia acestor paciente şi ar permite scăderea dozelor de corticosteroizi (31). În schimb, la femeile cu astm stabil, contraceptivele orale nu modifică densitatea betareceptorilor şi nici nu ameliorează funcţia respiratorie a acestor paciente (32).

ASTMUL ACUT GRAV ("NEAR FATAL ASTHMA")

Reprezintă acea formă de astm, cunoscută şi sub termenul de ,,astm catastrofic'', în care pacienţii dezvoltă, relativ frecvent, o criză severă sau o exacerbare severă în mod graduat în ciuda unei terapii adecvate, cu o durată mai mare de 24 ore.

Pacienţii cu "near-fatal asthma" au o probabilitate mai mare de a avea alergii alimentare; în general, este vorba de pacienţi cu o formă mai severă de boală, diagnosticaţi mai precoce, cu un consum mai mare de medicamente şi cu o frecvenţă mai mare a simptomelor nocturne (33).

Există două subgrupuri de pacienţi: primul subgrup este reprezentat de pacienţii cu un răspuns slab la hipoxie; lipsa ventilaţiei adecvate conduce la hipercapnie chiar în condiţiile unei obstrucţii moderate. Al doilea subgrup este reprezentat de pacienţii cu o percepţie slabă a dispneei astfel încât, în condiţiile unei obstrucţii severe, nu intervin în timp util pentru îmbunătăţirea condiţiei bolii.

Dacă exacerbările moderate se însoţesc de hipoxemie şi alcaloză respiratorie, exacerbările severe se caracterizează prin hipercapnie şi acidoză respiratorie, însoţită sau nu de acidoză metabolică, acidoza respiratorie fiind întotdeauna un indicator de gravitate (34).

În general tabloul morfopatologic se caracterizează prin edem submucos şi hipersecreţie aderentă, vâscoasă care formează adevărate dopuri care obstruează difuz arborele bronşic precum şi hipertrofia/hiperplazia musculaturii netede bronşice.

La aceşti pacienţi este îngroşat mai ales peretele căilor aeriene centrale (chiar de trei ori mai mult) spre deosebire de formele de astm non-fatal la care modificările se

întâlnesc predominant în căile aeriene mici, membranoase (diametrul sub 0,6 mm) şi în cele medii (diam. 1-3 mm)(35). Există însă pacienţi la care aceste modificări lipsesc, mecanismul de producere a exacerbării fiind reprezentat de spasmul sever al musculaturii bronşice (36).

Analizând populaţia celulară din căile aeriene şi din submucoasă s-a constatat că pacienţii cu un atac sever cu o durată sub o oră au un procent mai mare de neutrofile şi un procent mai mic de eozinofile comparativ cu cei care decedează după o exacerbare severă cu o durată mai mare de două ore, la care eozinofilia este dominantă (37).

Actualmente, în ciuda unui volum foarte mare de informaţii şi a investiţiilor enorme în cercetare, există încă multe întrebări care-şi aşteaptă răspunsul. Nu este clar care din anomaliile fiziologice întâlnite la pacienţii cu astm refractar ar predispune la evenimente fatale, nu se cunosc încă mecanismele implicate în slaba percepţie a dispneii, nu se cunosc factorii care conduc la un rapid declin al funcţiei pulmonare la o anumită subcategorie de bolnavi, nu se ştie dacă noile medicamente antiinflamatoare vor avea un impact considerabil pe evoluţia bolii etc., întrebări la care noua asociaţie europeană ENFUMOSA (European Network for Understanding the Mechanism of Severe Asthma), creată în scopul iniţierii trialurilor clinice randomizate, va găsi probabil în curând răspunsurile.

BIBLIOGRAFIE

1. ***. ATS - Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. *Am J Crit Care Med* 2000; 162: 2341-2351.
2. ***. ERS - Difficult/therapy- resistant asthma. *Eur Resp J* 1999; 13: 1198- 1208.
3. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-1669.
4. Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1060-1063.
5. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack E et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 1001-1008.
6. Chu HW, Halliday L, Martin R et al. Collagen deposition in large airways may not differentiate severe asthma from milder forms of the disease. *Am Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1936-1944.
7. Chetta A, Foresi A, Del Donno M et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997; 111: 852-857.
8. Nimmagadda MD, Spahn J, Leung D et al. Steroid - resistant asthma: evaluation and management. *Ann Allergy, Asthma and Immunol* 1996; 77: 345-353.
9. Bamberger CM, Schulte HM, Chrousos GP. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocrinol Rev* 1996; 17: 245-261.
10. Imhof A, Wolffe AP. Transcription: gene control by targeted histone acetylation. *Curr Biol* 1998; 8: 422-424.
11. Mukaida N, Morita M, Ishikawa Y et al. Novel mechanism of glucocorticoid- mediated gene repression. Nuclear factor- kappa B is target for glucocorticoid-mediated interleukin 8 gene repression. *J Biol Chem* 1994; 269: 13289-13295.
12. Richards D, Fernandez M, Caulfield J et al. Glucocorticoids drive human CD8+ Tcell differentiation towards a phenotype with high IL- 10 and reduced IL-4, IL-5 and IL-13 production. *Eur J Immunol* 2000; 30: 2344-2354.
13. Oakley R, Arm JP, Staynov DZ et al. Expression and subcellular distribution of the human glucocorticoid receptor. *Endocrinol* 1997; 138: 5028-5038.

14. Donald YM, Leung MD, Stanley S et al.- Steroid-resistant asthma. *Nat Jew Med Res Center, Med Sci Update* 1995 ; 13 (2).
15. Leung DM, Martin RJ, Szefler SJ et al. Disregulation of IL4, IL5 and Interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. *J Exp Med* 1995 ; 181 : 33-40.
16. Irusen E, Matthews JG. Takahashi A et al. p38 Mitogen - activated protein kinase - induced glucocorticoid receptor phosphorilation reduces its activity : role in steroid - insensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 649-657.
17. Ito K. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *Faseb J* 2001 ; 15 : 1110-1112.
18. Adcock IM, Lane SJ, Brown CR et al. Abnormal glucocorticoid receptor-activator protein 1 interaction in steroid - resistant asthma. *J Exp Med* 1995 ; 182 : 1951-1958.
19. Strickland I, Kisich K, Haus PJ. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J Exp Med* 2001 ; 193 : 585-594.
20. Cox G. Glucocorticoid treatments inhibits apoptosis in human neutrophils : separation of survival and activation outcomes. *J Immunol* 1995 ; 154 : 4719-4725.
21. Mattos W, Lim S, Russel R et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma. *Chest* 2002 ; 122 : 1543-1552.
22. Mishall E, Chakir J, Laviolette M et al. Interleukin – 11 expression is increased in severe asthma : association with epithelial cells and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 232-238.
23. Vignola AM. Transforming growth factor beta expression in mucosal biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1997 : 156 : 591-599.
24. Veen JC, Smits H, Ravensberg AJ et al. Impaired Perception of Dyspnea in Patients with Severe Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1998 ; 158 (4) : 1134-1141.
25. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. Brittle asthma. *Thorax* 1998 ; 53 : 315-321.
26. O'Holloren MJ, Yunginger JW, Offord KP et al. Exposure to aeroallergens as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 359-363.
27. Agarwad AK, Shah A. Menstrual-linked asthma. *J Asthma* 1997 ; 34 : 539-545.
28. Tanks KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical beta2 adrenoceptor regulation and increased premenstrual to adenosine monophosphate in stable asthmatic patients. *Thorax* 1997 ; 52 : 608-611.
29. Tanks KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Paradoxical down-regulation and desensitization of beta2-adrenoceptors by exogenous progesterone in female asthmatics. *Chest* 1997 ; 111 : 847-851.
30. Ensom MH, Chong E, Carter D. Premenstrual symptoms in women with premenstrual asthma. *Pharmacotherapy* 1999 ; 19 : 374-382.
31. Beynon HL, Garbett ND, Barnes PJ. Severe premenstrual exacerbations of asthma : effect of intramuscular progesterone. *Lancet* 1988 ; 2 : 370-372.
32. Tan KS, McFarlane LS, Lipworth BJ. Beta2- adrenoceptor regulation and function in female asthmatic patients receiving the oral combined contraceptive pill. *Chest* 1998 : 113 : 278-282.
33. Castro M, Mitchell I. Stress- triggered asthma linked to near-fatal attack. *Chest* 2002 ; 121 : 1394-1395.
34. McFadden ER, Lyons HA. Arterial-blood gas tension in asthma. *N Engl J Med* 1968 ; 278 : 1027-1032.
35. Elias JA, Zhu Z, Chupp G et al. Airway remodeling in asthma. *J Clin Invest* 1999 ; 104 : 1001-1006.
36. Hogg JC. Varietes of airway narrowing in severe and fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985 ; 80 : 417-419.
37. Sur S, Hunt LW, Crotty TB et al. Sudden-onset fatal asthma. *Mayo Clin Proc* 1994 ; 69 : 495-496.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

IMPLICAŢIILE METILGLIOXALULUI ÎN DIABETUL ZAHARAT

Anca Artenie[1], R. Artenie[2], Didona Ungureanu[3], I. Haulică[4], V. Artenie[5]
Spitalul Clinic nr.2 „C.I. Parhon" Iaşi
1 Clinica a IV-a Medicală
Spitalul Clinic de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica a III-a Medicală
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
3 Disciplina de Biochimie
4 Disciplina de Fiziologie
Universitatea „Al. I. Cuza" Iaşi
5 Disciplina de Biochimie

IMPLICATION OF METHYLGLYOXAL IN DIABETES MELLITUS (Abstract) : Methylglyoxal (MG) is an early glication product which is implicated in genesis of diabetic complications either as a direct toxin or as a precursor for advanced glycation end products. It is metabolized via S-D-lactoylglutathione to D-lactate by means of the enzymes glyoxalase I and II, which depend on gluthation as cofactor. MG is highly reactive and can bind to and modify proteins by chemical interaction with cellular proteins, action on energy production, induce free radical generation and cell killing. That way MG play a role in the events of the development of diabetic complications. **Key words** : METHYLGLYOXAL, ADVANCED GLYCATION ENDPRODUCTS, GLYOXALASE

Metilglioxalul (MG) este cunoscut sub denumirile de aldehidă piruvică, 2-oxo-propanal sau acetil-formaldehida, având formula $H_3C\text{-}CO\text{-}CHO$. Este utilizat în laboratoarele de biochimie, dar cercetări de dată recentă au demonstrat implicarea acestuia în patogenia unor boli cum ar fi : apariţia complicaţiilor în diabetul zaharat (DZ), boala Alzheimer, cataracta senilă şi amiloidoza. Este un lichid galben, cu miros pătrunzător. Iniţial a fost obţinut prin metoda colorimetrică de către Ariyama în 1928, apoi s-au folosit titrarea Friedmann, metoda cu semicarbazidă, separarea cromatografică a osazonei, reacţia cu iodoform sau cu nitroprusiat (1). Dezavantajul major al acestor metode este lipsa de specificitate şi limitele de detectare a substratului. În ultimii ani au fost folosite diverse metode derivate din cele expuse anterior, cele mai utilizate fiind cromatografia de înaltă performanţă (HPLC) (McLellan, 1992) şi gazcromatografia (Peinado, 1987) (1).

METABOLISMUL METILGLIOXALULUI

MG este sintetizat de trei tipuri de enzime : metilglioxal-sintetaza, izoenzima citocromului P450 II E_1 şi aminoxidaza, participând în calea secundară a glicolizei, metabolismul acetonei şi respectiv în catabolismul aminoacizilor. MG-sintetaza a fost purificată iniţial din *Escherichia coli*, apoi a fost găsită şi la alte procariote şi mamifere. O particularitate a acestei enzime este faptul că fosfatul anorganic îi inhibă activitatea (2). Acest fapt sugerează că activitatea enzimatică este reglată de fosforul anorganic şi acesta joacă un rol în controlul glicolizei, depinzând de disponibilitatea fosforului intracelular.

Coleman (1980) a emis ipoteza implicării citocromului P 450 în metabolismul acetonei. Producţia de MG, în forma monohidrat, din cetone presupune participarea izoenzimei aparţinând familiei de gene a citocromului P450 II E_1. Conversia acetonei în MG se face în două etape consecutive, via acetol ca etapă intermediară şi consum de $NADPH+H^+$ (3). De menţionat că şi alte izoenzime aparţinând familiei de gene a citocromului P 450 sunt capabile să transforme acetolul în piruvaldehidă, dar acţiunea acestora este mult redusă faţă de cele ale citocromului P450 II E_1. Trăsătura importantă a acestei căi este inductibilitatea, care poate fi provocată de câţiva agenţi: acetonă, etanol, pirazol, imidazol sau de unele circumstanţe fiziologice sau patologice (DZ) (1). Producerea MG din aminoacetonă a fost descoperită în 1950, prin aminoxidare şi conversia catalitică a aminoacetonei în MG. Aminoxidazele sunt o mare şi importantă familie de enzime ce se găsesc la mamifere, subîmpărţite în subclase în funcţie de cofactorul folosit (1). Mai sunt cunoscute şi sub denumirea de aminoaceton-oxidaze având cofactor radicalul carbonil, astfel devenind sensibile la inhibiţia semicarbazinică. Pe de altă parte, mai există o altă categorie de aminoxidaze semicarbazid-sensibile (SSAO), care folosesc ca substrat benzilamina şi care se găsesc sub două forme: legate la nivelul membranei plasmatice a celulelor şi respectiv solubile în plasmă (4). Ambele forme au capacitatea de a converti aminoacetona în MG. SSAO sunt specifice mamiferelor şi sunt localizate doar în câteva ţesuturi. S-a descoperit prezenţa aminoxidazelor şi la microorganisme (*Staphylococcus aureus*) şi levuri (*Saccharomyces cerevisiae*) (5). MG mai poate fi produs, pe lângă intermediarii glicolitici, de alţi precursori precum: aminoacetone, metaboliţii triozfosfatului, riboză, dihidroascorbat, 2,3-dicetogulonat etc. dar cu mecanisme mai puţin cunoscute. De asemenea, poate proveni din metaboliţi ai căii secundare de metabolizare a glucozei - calea poliol - în care rezultă cantităţi importante de sorbitol şi fructoză, în special la pacienţii diabetici (4).

CATABOLIZAREA METILGLIOXALULUI

MG este un metabolit reactiv, instabil, care are capacitate de a reacţiona rapid cu gruparea amino-terminală a proteinelor, aşa cum va fi dezvoltat ulterior. Din acest motiv organismul posedă mai multe căi de detoxifiere a ţesuturilor, cea mai importantă fiind cea enzimatică, reprezentată de *sistemul glioxalazelor*. Acesta este format din două enzime care necesită implicarea glutationului în calitate de cofactor (6). Glioxalaza I (S-lactoilglutation-metilglioxal liaza) este o metaloproteină ce catalizează conversia tiosemiacetalului, format din reacţia glutationului cu metilglioxalul, în (S)-D-lactoil glutation. Glioxalaza II (S-2-hidroxiacilglutation hidrolaza) catalizează hidroliza S-D-lactoilglutationului în D-lactat şi glutation (6,7). D-lactatul este apoi metabolizat în piruvat de către 2-hidroxi-acid dehidrogenaza mitocondrială (7). Această enzimă este găsită numai la mamifere. La om glioxalaza I se exprimă sub forma a două alele GLO^1 şi GLO^2 . Sunt cunoscute trei fenotipuri a enzimei, GLO^{1-1}, GLO^{1-2}, GLO^{2-2}, care au cinetica identică (8). Stimularea glioxalazei I poate fi indusă şi de fosforilare (5). O altă enzimă implicată în degradarea MG este o *aldozoreductază*, α-oxoaldehid-dehidrogenaza (2-oxoaldehid: NAD(P)+oxido-reductaza), care a fost descoperită iniţial în ficatul de capră şi apoi în microorganisme. Necesită prezenţa NAD^+ sau a $NADP^+$ drept coenzime. Converteşte MG în hidroxiacetona (95%) şi D-lactaldehida (5%)(8). Aldozoreductaza poate juca un rol în metabolismul MG, influenţând formarea compuşilor de glicozilare avansată (AGEs) din MG (9). O comparaţie de calcul *in situ* a activităţii glioxalazei I şi cea a aldozoreductazei, în ţesuturile umane, sugerează că rata de detoxifiere a MG este de 10/40 (excepţie făcând medulara renală unde predomină aldozo-reductaza şi unde raportul se apropie de 1)(10). Mai sunt şi alte enzime glicolitice care fie produc MG fie îl utilizează ca substrat. MG poate fi obţinut şi pe *cale nonenzimatică* din gliceraldehidă şi dihidroxiacetonă (2), prin fragmentarea şi eliminarea formei de fosfo-ene-diolat din gliceraldehid 3-fosfat şi dihidroxiacetonfosfat. Acelaşi efect se obţine pe cale enzimatică prin intervenţia *triozfosfat izomerazei* (11).

În concluzie, toate enzimele (glioxalazele, aldozoreductazele, aldehidreductazele) au ca principal rol inactivarea MG. Orice modificare a enzimelor (alterarea sintezei, modificările translaţionale sau pierderea cofactorului) va face ca, prin excesul de MG, să apară efecte ireversibile, care pot ajunge la distrucţii şi moarte celulară.

IMPLICAŢIILE METILGLIOXALULUI ÎN DIABETUL ZAHARAT

MG, ca şi alte aldehide rezultate din autooxidarea şi deshidratarea carbohidraţilor (glucoză, ascorbat), sunt produşi înalt reactivi, care au capacitatea de a reacţiona cu proteinele. Reacţia nonezimatică a aldehidelor şi cetonelor cu gruparea amino a proteinelor este cunoscută ca *reacţia Maillard*. Dat fiind că MG este un produs instabil şi reactiv, sistemul glioxalazei intervine în a anihila excesul de MG şi a împiedica iniţierea reacţiei Maillard. În cazul în care aceasta se iniţiază, din aldehide şi cetone vor lua naştere, prin legarea de gruparea amino a proteinelor, bazele Schiff (compuşi intermediari de condensare, rapid reversibili dacă factorul declanşator dispare). Ulterior aceste baze Schiff suferă un aranjament Amadori care prin deshidratare, fragmentare, ciclizare sau oxidare dau naştere la compuşi de glicozilare avansată (AGEs). Aceştia sunt produşi stabili, ireversibili din punct de vedere chimic şi foarte rezistenţi la proteaze (12,13). Iniţial aceşti AGEs au fost consideraţi ca produşi finali ai glicozilării nonenzimatice (calea poliol). Datele recente ne arată că glucoza nu este singurul precursor al AGEs, ei pot să fie generaţi din metilglioxal, α-oxoaldehida 3-deoxiglucozonă (3-DG) şi glioxal. 3-DG poate rezulta prin degradarea nonoxidativă a fructozaminei. Glioxalul este format prin peroxidarea lipidică şi prin degradarea glucozei sau fructozaminelor (14).

Recent s-a constat că exprimarea genică a glioxalazei I în celulele endoteliale împiedică formarea AGEs când acestea sunt expuse la doze mari de glucoză, indicând faptul că atât MG cât şi glioxalul sunt precursori celulari majori în formarea AGEs. MG împreună cu glucoza contribuie la formarea tuturor claselor de AGEs cunoscuţi (14). O parte din AGEs formează baza pentru legăturile intercatenare cu proteinele, implicate în modificările de structură, modificările în funcţionalitatea unor proteine cu rol major în organism, ceea ce generează multe din manifestările unor boli. Efectele AGEs sunt mediate atît prin intermediul receptorilor specifici (RAGEs) cât şi a proteinelor modificate de metilglioxal (proteine MG-modificate). Receptorii pentru proteinele MG-modificate pot lega şi proteinele glicozilate (4). De asemenea, s-a constatat că există o competiţie la nivel de receptor celular între AGEs şi proteinele MG-modificate, acestea din urmă modificând proteina de legătură cu receptorul AGEs. Ambele duc prin endocitoză la degradare lizozomală. AGEs nu reţin modificări minime ale proteinei receptorului de legătură, pe când proteinele MG-modificate da, ceea ce sugerează că proteinele MG-modificate sunt liganzi importanţi pentru receptorii AGEs (15).

Crearea de legături între proteinele MG-modificate şi receptorii macrofagelor şi monocitelor (THP-1) pot induce secreţia de citokine (Interleukina-1ß) şi factorul de stimulare a coloniilor macrofage-monocite. Se pare că legarea proteinelor MG-modificate de receptorii RAGE stimulează mult mai intens secreţia de interleukina 1ß din monocitele umane THP-1, faţă de stimularea receptorilor cu AGEs (14). Efectele stimulării secreţiei de interleukina 1 are ca rezultat proliferarea fibroblastelor, a celulelor musculare netede, a celulelor mezangiale şi endoteliale. De asemenea, legarea de receptorii RAGEs, atât a AGEs cât şi a proteinelor MG-modificate, va amplifica efectul angiogenic prin stimularea factorilor de creştere (fapt demonstrat în culturile de celule endoteliale (12)), va duce la creşterea producţiei de factori tisulari şi a trombomodulinei - cu efect procoagulant - şi la creşterea sintezei de colagen IV. Toate acestea vor contribui la apariţia complicaţiilor vasculare şi renale la pacienţii diabetici.

Folosind anticorpi de iepure antiribonuclează A modificată prin reacţia Maillard, s-a constatat că proteinele serice ale pacienţilor diabetici, faţă de indivizii normali, reacţionează mult mai puternic cu aceşti anticorpi. De asemenea, fibrilele de colagen din corneea umană a vârstnicului conţin mai multe situsuri MG-modificate faţă de individul tânăr şi la valori normale ale glicemiei. Aceleaşi studii de imunochimie au arătat că există o acumulare mai mare de AGEs şi proteine MG-modificate la nivelului cristalinului afectat de cataractă, la pacientul cu DZ faţă de individul normal şi de aceeaşi vârstă (4).

Prin studii de imunohistochimie şi cromatografie s-a constatat că atât AGEs cât şi compuşii dicarbonilici se acumulează sub forma unor agregate proteice la nivelul structurilor de colagen de la nivelul cristalinului, neuronilor (intra- şi extraneuronal), rinichilor, determinând cataractă, boala Alzheimer şi respectiv nefropatie (diabetică - la pacientul cu DZ sau în amiloidoză). Aceleaşi studii au arătat că la pacientul cu DZ există o corelaţie directă între vârstă şi acumularea AGEs, cu o creştere şi o acumulare de 2-3 ori a nivelului acestora faţă de individul normal de aceeaşi vârstă (12). RAGE-receptorii specifici ai AGEs se găsesc la nivelul celulelor diferitelor ţesuturi şi sunt implicaţi în complicaţiile vasculare ale DZ (ex. : duc la pierderea pericitelor în microangiopatia DZ) (4). Sunt autori care susţin că ingestia de AGEs prin alimente creşte nivelul de AGEs seric şi agravează dezvoltarea nefropatiei diabetice (16). În favoarea teoriei implicării MG în apariţia complicaţiilor DZ pledează şi decelarea AGEs şi L-arginin-MG în urina diabeticului (17). Nu se ştie în ce măsură degradarea cetonelor duce la formarea unei cantităţi mai mari sau mai mici de MG, atât pe calea enzimatică cât şi pe cea nonenzimatică şi care sunt consecinţele directe ale acestui proces. Kalapos susţine că insulina poate creşte gluconeogeneza din MG, dar nu se ştie prin ce mecanism şi cât de eficientă este (18).

Identificarea anticorpilor antiproteina MG-modificată în plasma pacienţilor cu DZ conduce la concluzia că nivelul MG în globulele roşii se corelează cu nivelul glicemiei şi gradul de glicozilare a hemoglobinei. Activitatea glioxalazei I în eritrocite se corelează cu nivelul MG la pacientul nondiabetic dar şi cu durata DZ tip 1 (6,15). De asemenea, concentraţia de glutation intraeritrocitar se corelează negativ cu nivelul D-lactatului şi pozitiv cu durata DZ tip I (6,19). Ţinând cont că MG este detoxifiat prin sistemul de glioxalaze ce folosesc glutationul redus drept cofactor, iar stresul oxidativ poate descreşte nivelul acestuia, pacientul diabetic este astfel expus la complicaţii prin scăderea activităţii glioxalazei I. Genotipurile de glioxalaze sunt implicate în dezvoltarea complicaţiilor DZ, dar modificările în distribuţia alelelor glioxalazelor sunt prezente atât în prezenţa cât şi în absenţa complicaţiilor diabetului. Superexpresia glioxalazei I împiedică formarea de AGEs. Inhibitorii de aldozoreductază administraţi la şoarecii cu DZ indus cu streptozotocină împiedică creşterea MG în rinichi, sânge şi cristalin. Nu a fost semnalată nici o legătură între DZ tip 1 şi alele ale glioxalazei I situate tot pe cromozomul 6 uman (6).

La nivelul plachetelor umane, MG administrat singur va duce la o uşoară creştere a nivelului peroxidului de hidrogen (H_2O_2), iar administrat împreună cu trombina va duce la o creştere semnificativă a acestuia. În paralel s-a semnalat o accentuare a agregării plachetare sau a eliberării de ATP indusă de trombină (9). La nivelul celulelor musculare netede aortice de şobolan s-a constatat mărirea nivelului de ARNm care serveşte drept matriţă în biosinteza factorului de creştere heparin-binding epidermal (HB-EGF-like growth factor), creştere indusă de MG şi care este dependentă de timpul şi cantitatea administrată. Inducerea exprimării genei a fost influenţată de creşterea nivelului H_2O_2 intracelular. De asemenea, incubarea celulelor cu H_2O_2 duce la creşterea nivelului de ARNm a HB-EGF-like growth factor, ceea ce indică implicarea speciilor reactive ale oxigenului în acest proces (1). Aceste date ne arată relaţia dintre acţiunea MG şi capacitatea acestuia de a genera radicali liberi, ducând la creşterea toxicităţii lui în condiţii preformate genetic care pot fi influenţate de acesta.

Citotoxicitatea MG a fost printre prima demonstrată, precum şi implicarea acestuia în procesul de apoptoză celulară (6). Butionine sulfoximine, un inhibitor a sintezei de glutation, creşte apoptoza, ceea ce sugerează că stresul oxidativ intracelular indus de MG este inductorul apoptozei (7). În plus, prin efectul de modificare a acizilor nucleici şi a proteinelor, MG este un potenţial agent mutagen. Efectul mutagen a fost demonstrat cu certitudine la *S.typhimurium* (20). El poate reacţiona cu polinucleotide poli-G, poli-A şi poli-C, dar nu cu poli-U. De asemenea poate rapid reacţiona cu ARN-ul şi să denatureze ADN-ul monocatenar, mai rapid ca ADN-ul nativ. Formarea aductului metilglioxal-guanina cât şi competiţia dintre aldehidă şi nucleotide pentru legăturile de hidrogen sugerează un posibil mecanism de interacţiune a MG cu ADN-ul (16). De asemenea, s-a constatat, fără a se avea o explicaţie certă, că există o afinitate deosebită a MG şi AGEs pentru a crea legături cu aminoacizii, arginina şi lizina (4). În unele studii s-a demonstrat că MG are efect cancerogenetic, iar în altele are efect cancerostatic. Acest fapt poate fi explicat tocmai prin efectul diferit asupra ADN-ului (16). Administrarea subcutanată a MG la şoareci duce la apariţia sarcomului (21). Alte boli pot fi cauzate de metabolismul MG cum ar fi unele forme de encefalopatie, în care D-lactatul este considerat ca principal agent etiopatogenic (18). În favoarea acestei teorii pledează şi faptul că D-lactatul este produs de transformare a MG. Sunt autori care au găsit cantităţi mari de MG în cafea, whisky, băuturi nealcoolizate, pâine prăjită şi sosul de soia (21).

În concluzie căile de metabolizare a MG în cadrul DZ sunt diferite şi complexe dar toate au ca factor declanşator hiperglicemia şi duc la o formare crescută de MG. Acesta va acţiona atât direct cât şi prin intermediul AGEs asupra proteinelor celulare modificându-le structura, funcţionalitatea şi integritatea. Dacă se adaugă vârsta înaintată şi o vechime importantă a bolii, nocivitatea MG se amplifică. De aceea, pentru profilaxia apariţiei complicaţiilor trebuie menţinut un nivel normal al glicemiei şi evitarea consumării alimentelor cu aport crescut de MG.

BIBLIOGRAFIE

1. Kalapos PM. Methylglyoxal in living organisms. Chemistry, biochemistry, toxicology and biological implications. *Toxycol Lett* 1999 ; 110 : 145-175.
2. Ray S, Ray M. Isolated of methylglyoxal synthase from goat liver. *J Biol Chem* 198 ; 1256 : 6230-6234.
3. Koop DR, Casazza JP. Identification of ethanol-inducible P-450 isoenzyme 3a as acetone and acetol monoxygenase of rabbit microsomes. *J Biol Chem* 1985 ; 260 : 13607-13612.
4. Shamsi FA, Sharkey E, Creighton D, Nagraj RH. Maillard Reactions in Lens Proteins : Methylglyoxal-mediated Modifications in the Rat Lens. *Exp Eye Res* 2000 ; 70 : 369-380.
5. Inoue Z, Kikamura A. Methylglyoxal and regulation of its metabolism in microorganisms. *Adv Microb Physiol* 1995 ; 37 : 177-227.
6. Thornalley PJ. The glyoxalase system in health and disease. *Mol Asp Med* 1993 ; 14 : 287-371.
7. Thornalley PJ. Glutathione dependent detoxification of alpha-oxoaldehydes by the glyoxalase system : involvement in disease mechanisms and antiproliferative activity of glyoxalase I inhibitors. *Chem Biol Inter* 1998 ; 111-112 : 137-151.
8. Vander Jagt DG, Robinson B, Taylor K, Hunsaker LA. Reduction of trioses by NADPH-dependent aldo-keto reductase. *J Biol Chem* 1992 ; 267 : 4364-4369.
9. Ratliff DM, Vander Jagt DJ, Eaton RP. Increased levels of methylglyoxal-metabolizing enzymes in mononuclear and polymorfonuclear cells from insulin-dependent diabetic patients with diabetic complications : aldose reductase, glyoxalase I and glyoxalase II-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 488-492.
10. Allen RE, Lo TWC, Thornalley PJ. A simplified method for the purification of human red blood cell glyoxalase I. Characteristics, immunoblotting and inhibitor studies. *J Protein Chem* 1993 ; 12 : 111-119.
11. Pompliano DL, Peyman A, Knowles JR. Stabilization of a reaction intermediate as a catalytic device : definition of the functional role of the flexible loop in triosephosphate isomerase. *Biochem* 1990 ; 29 : 3186-3194.
12. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation : chemistry, biology and implication for diabetes and aging. *Adv Pharmacol* 1992 ; 23 : 1-34.
13. Mogyorosi A, Ziyadeh FN. Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy. *Nephrol Hypertension* 1996 ; 5 : 243-253.
14. Thornalley P, Yurek-George A, Argirov OK. Kinetics and mechanism of reaction of aminoguanidine with the α-oxoaldehydes glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone under physiological conditions. *Biochem Pharm* 2000 ; 60 : 55-65.
15. Thornalley PJ. Pharmacology of methylglyoxal. *Gen Pharmacol* 1996 ; 27 (4) : 565-573.
16. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Bucala R, Liu C, Vlassara H. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 ; 94 : 6474-6479.
17. Wittmann I, Wagner Z, Poto L et al. Detection of glycation end products in the urine of diabetic patients. *Orv Hetil* 1999 ; 5 : 140 (36) : 1997-2001.
18. Kalapos MP, Riba P, Garzo T. Glucose formation from methylglyoxal in hepatocytes from streptozotocin-induced diabetic mice : the effect of insulin. *Experientia* 1996 ; 15 : 52 (8) : 827-830.
19. Thornalley PJ, McLellan AC, Lo TW, Benn J. Negative association between erythrocyte reduced glutathione concentration and diabetic complications. *Clin Sci* 1996 ; 91 : 575-582.
20. Kasai H, Kumeno K, Yamaizumi Z, Nishimura S et al. Mutagenicity of methylglyoxal in coffee. *Gann* 1982 ; 73 : 681-683.
21. Nagao M, Fujita Y, Sugimura T, Kosuge T. Methylglyoxal in beverages and foods : its mutagenicity and carcinogenicity. *IARC Sci Publ* 1996 ; 70 : 283-291.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

TRATAMENTUL SINDROMULUI DE COLESTAZĂ

Alina Pleşa
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Cinica a II-a Medicală Gastroenterologie

CHOLESTATIC LIVER DISEASE - UP TO DATE (Abstract) : Primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) are chronic cholestatic liver diseases, biochemically characterized by an elevated serum bilirubin, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase. Although PBC and PSC have their own distinctive clinical, immunological, radiological and histological features, both diseases show a necro-inflammatory process, predominantly confined to the bile ducts within the portal tracts. In most patients the disease gradually progress and may lead to cirrhosis and liver failure. Transplantation may than be the only therapeutic option left. **Key words** : CHOLESTATIC LIVER DISEASE, PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS, ACID URSODEOXICOLIC

Ciroza biliară primitivă (CBP) şi colangita sclerozantă primitivă (CSP) sunt afecţiuni hepatice colestatice cronice caracterizate biochimic prin creşterea bilirubinei, fosfatazei alcaline (FA) şi gamaglutamil transferaza (GGT). Aceste afecţiuni sunt distincte din punct de vedere clinic, imunologic, radiologic şi histologic, în amândouă survenind un proces necrotic inflamator, afectând caniculele biliare. La majoritatea pacienţilor boala progresează gradual, conducând spre apariţia cirozei şi suferinţei hepatice.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Istoricul afecţiunii debutează în 1851, când Adison şi Gull descriu un caz la care se asociază xantoame cutanate însoţite de icter sever. De atunci au fost publicate câteva cazuri, cunoscute sub denumirea de ciroză biliară xantomatoasă. În 1950, Ahrens propune termenul de ciroză biliară primitivă, termen neadecvat deoarece ciroza este prezentă numai în stadiile terminale, colangita imună primară pare a fi un termen mai adecvat (1).

Semne clinice

Şaptezeci la sută dintre pacienţi sunt femei, de vârstă medie, care prezintă prurit şi fatigabilitate. Alte simptome includ dureri abdominale în cadranul superior drept, artralgii, sindrom Sicca şi xantoame, dar nu lipsesc cazurile asimptomatice. Asocierea CBP cu alte afecţiuni autoimune (keratoconjunctivita sicca, poliartrite, sclerodermie, tiroidită autoimună), deşi disputată, rămâne o realitate. Ca o particularitate a afecţiunii, deşi întâlnim niveluri crescute de colesterol, incidenţa accidentelor cardiovasculare este scăzută.

Cardinal pentru diagnosticul CBP este prezenţa anticorpilor antimitocondriali (AMA), care sunt prezenţi la 90-95% dintre pacienţi. Rolul AMA în etiologia CBP este încă discutat.

Evoluţia CBP este lentă. La pacienţii asimptomatici supravieţuirea a fost raportată a fi egală cu populaţia normală (2, 3).

Histologie

CBP este caracterizată printr-o colangită destructivă non-supurativă sau granulomatoasă. Patru stadii histologice au fost identificate de Schener care, ulterior, au fost modificate de Ludwig şi sunt folosite:

- Stadiul I - leziuni floride ale ductelor biliare şi necroză, celule vacuolare epiteliale înconjurând canalele biliare, infiltrat celular constând în limfocite, histocite, eozinofile, celule gigante. Se pot întâlni granuloame necazeificate.
- Stadiul II - leziunile nu sunt dirijate la tractul portal, dar încep să se infiltreze în parenchimul înconjurător cu peace-meal necrosis. O pierdere gradată a ductelor biliare apare odată cu proliferare ductală.
- Stadiul III - apariţia fibrozei cu formarea septurilor porto-portale;
- Stadiul IV - apariţia cirozei.

Patogenie

Deşi dovezile directe lipsesc, există multe evidenţe că CBP este o boală imună. Dovezile indirecte se bazează pe prezenţa anticorpilor antimitocondriali, creşterea IgM, asocierea cu alte afecţiuni autoimune şi numeroase dereglări în reglarea mecanismelor celulare şi umorale.

Factorii genetici pot juca de asemenea un rol determinant. Deşi datele sunt puţine, CBP are o prevalenţă de la 2,4% la 14,4% la membrii familiei. O asociere cu HLA DR 2,3,4,8 a fost raportată.

Tratament

Nu există un tratament specific. Au fost încercate un număr de agenţi terapeutici, care vor fi prezentaţi în continuare.

Acid ursodeoxicolic (uDCA). În 1981, s-a raportat prima dată efectul benefic al uDCA la pacienţii cu hepatită cronică activă şi litiază biliară veziculară.

Ulterior, s-au observat efectele benefice asupra funcţiei hepatice şi pruritului la pacienţii cu CBP trataţi cu uDCA.

S-au efectuat studii randomizate asupra pacienţilor cu ciroză biliară primitivă, la care s-a administrat acid ursodeoxicolic. La toţi pacienţii s-a observat ameliorarea testelor funcţionale hepatice, dar efectele asupra histologiei au fost inconstante. Efectele asupra pruritului şi asteniei au lipsit. Concluzia acestor studii a fost aceea că uDCA este tratementul de elecţie la pacienţii cu CBP.

Alte medicamente care au fost folosite în tratamentul CBP au fost imunosupresoarele, agenţi fibrozanţi, D penicilamina şi alte droguri. Îmbunătăţiri ale funcţiei hepatice atât pe plan biologic cât şi histologic au fost observate cu medicaţia imunosupresivă, dar efectele asupra simptomelor şi ratei de supravieţuire au fost descurajante.

Remisiunea biologică

Este cunoscut faptul că tratamentul cu uDCA conduce la remisiune biologică în CBP. De asemenea, s-a probat eficacitatea sa în tratamentul hepatitei autoimune. Semnificaţia prognostică a remisiunii biologice nu a fost determinată; mai mult, nu există date concludente asupra indicelui de prognostic raportat la fiecare parametru. Importanţa valorii bilirubinei la pacienţii cu CBP netrataţi, a fost deja stabilită, dar ca factor de prognostic în CBP tratată cu uDCA rămâne încă de văzut.

COLANGITA SCLEROZANTĂ PRIMITIVĂ

Prima descriere a bolii aparţine unui chirurg francez în 1924, care comunică cazul unui pacient cu icter intens, pruriginos, la care s-a descoperit în timpul intervenţiei chirurgicale ductul biliar fisurat şi obliterat. Înainte de introducerea endoscopiei retrograde se comunică puţine cazuri. Adevărata prevalenţă a bolii nu este cunoscută, dar este estimată la 20-70 cazuri/1.000.000 (4).

Simptome clinice şi evoluţie naturală

Majoritatea pacienţilor (65%) sunt bărbaţi cu o vârstă medie de 40 de ani în momentul diagnosticului. Parte dintre ei pot fi asimptomatici, majoritatea însă (85%) prezentând simptome ca oboseală, prurit, icter şi dureri abdominale în hipocondrul drept. La 70-80% din pacienţi se descoperă şi o boală inflamatorie digestivă, cel mai adesea o colită ulcerativă.

Uneori leziunile histologice pot fi singurele indicii pentru colangita sclerozantă primitivă orientând diagnosticul; în 90% din cazuri apar ductul intra- cât şi extrahepatic. Stenozele sunt de obicei scurte, cu segmente normale sau dilatate între ele. Uneori se pot întâlni şi diverticuli. De asemenea poate fi interesat şi ductul pancreatic. Cu cât boala avansează, cu atât apar stenoze confluente, mai lungi. Pe lângă aceste neregularităţi de contur, se poate întâlni aşa numita stenoză dominantă.

La pacienţii asimptomatici, prognosticul este mai bun. Un factor important care influenţează prognosticul este creşterea riscului de apariţie a colangiocarcinomului, cu o recidivă de 10-15% la pacienţii cu colangită sclerozantă.

Din punct de vedere anatomo-patologic, leziunea de bază este reprezentată de colangita fibrozant-obliterativă, o combinaţie de colangită cu aşa-numita fibroză „onion-skin", constând în benzi de colagen periductale dispuse concentric. Proliferarea ductală, inflamaţia periductală, edemul periportal, colestaza şi secundar acumularea de cupru sunt alte elemente caracteristice anatomopatologic, stadializând afecţiunea în 4 stadii.

Etiologie

Etiologia CSP este necunoscută, fiind incriminaţi un număr mare de factori imunologici. Deoarece colita ulcerativă este prezentă la un mare număr de bolnavi, s-a sugerat că bacteriemia portală, precum şi absorbţia unor toxine din colonul inflamat ar juca un rol important, deşi CSP poate apare şi în absenţa afecţiunilor colonice. Ca şi în alte afecţiuni autoimune, s-a sugerat că infecţia virală ar constitui un factor trigger pentru declanşarea procesului autoimun. În CSP s-au observat dezordini umorale şi celulare, traduse clinic prin asocierea cu colita ulcerativă, hepatita autoimună etc.

Tratament

CSP este o afecţiune cu un prognostic rezervat. S-au încercat terapii medicamentoase şi intervenţionale, dar fără rezultate favorabile.

Acidul ursodeoxicolic, introdus în terapie, a determinat îmbunătăţiri ale parametrilor biologici, fără a influenţa simptomatologia. S-au încercat tratamente cu D-Penicilamină, dar efectele secundare importante şi lipsa de răspuns biologic şi histologic a determinat renunţarea la acest tratament.

Alte studii s-au axat pe administrarea medicaţiei imunosupresive (methotrexat), fără rezultate concludente, administrarea agenţilor fibrozanţi (colchicină) nu a adus nici o îmbunătăţire a terapiei (5,6,7).

Terapia endoscopică

Stenozele canalului biliar care determină presiune crescută retrogradă sunt accesibile decompresiunii prin ERCP (endoscopie retrogradă), care poate fi strategia terapeutică de elecţie pentru stenozele predominant extra-hepatice, deoarece aceste proceduri se pot repeta şi incumbă un risc minim. S-au aplicat diverse tehnici precum dilatarea cu balon sau bujii, extragerea detrisurilor, protezarea şi lavajul biliar. Rezultatele sunt identice, în sensul ameliorării testelor hepatice, în special a bilirubinemiei şi a simptomatologiei clinice (8).

CONCLUZIE

Tratamentul afecţiunilor hepatice însoţite de sindrom de colestază (CBP şi CSP) ridică multe probleme, rămânând cu un prognostic infaust, transplantul hepatic fiind în cele din urmă metoda eficientă de ales.

BIBLIOGRAFIE

1. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsupurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch Patol Anat Histol* 1996 ; 978, 379 : 103-112.
2. Metcalf JV, Howel D, James OF, Bhopal R. Primary biliary cirrhosis : epidemiology helping the clinician. *BMJ* 1996 ; 312 : 1181-1182.
3. Triger DR, Berg PA, Rodes J. Epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Liver* 1984 ; 4 : 195-200.
4. Schalm SW, van Buuren HR. Early cirrhosis - or primary cholangitis? *Lancet* 1997 ; 349 : 285.
5. Paumgartner G, Bevers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. *Hepatol* 2002 ; 36 : 525-531.
6. Martinez JD, Stratagoules ED, daRue JM et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects. *Nutr Cancer* 1998 ; 31 : 111-118.
7. Trauner M, Graziadei IW. Review article : mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 : 979-996.
8. Van Hoogstarten HJF. *Clinical terapeutic and histo-morphological studies in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis*, 1997, ISBN 90-9013001-2.

NOUTĂŢI

PROGRESIA INSUFICIENŢEI RENALE CRONICE ÎN FSGS - CONSECINŢA LEZIUNII PODOCITARE SAU A FIBROZEI INTERSTIŢIALE ?

Identificarea factorilor ce contribuie la progresia bolii renale cronice spre stadii finale constituie o preocupare constantă a nefrologilor, iar literatura abundă de comunicări pe această temă. W. Kritz, de la „Institut für Anatomie und Zellbiologie", Heidelberg, Germania, prezintă un studiu în acest sens. Declinul funcţiei renale în insuficienţa renală cronică este bazat pe pierderea progresivă a nefronilor viabili. Căile de pierdere a nefronilor, în legătură cu boala renală cronică, începe, în general, în glomeruli şi se extinde în tubulointerstiţiu via polul urinar. Căile ce duc la degradarea nefronilor, începând focal cu tubulointerstiţiul, nu au fost încă descrise. Efectul dăunător al pierderii de proteine asupra progresiei par să fie un rezultat al leziunii podocitare, de aici efectul benefic al inhibitorilor de enzimă de conversie a angiotensinei ce au efect protector asupra acestora (Kritz W. Progression of chronic renal failure in focal segmental glomerulosclerosis : consequence of podocyte damage or of tubulointerstitial fibrosis ? *Ped Nephrol* 2003 ; 18 (7) : 617-622).

Mihaela Munteanu

UTILIZAREA TEHNICII PCR PENTRU DETECTAREA MICROORGANISMELOR *"Helicobacter helmannii"*-like

Microorganismele *"Helicobacter helmannii"*-like (HHLO) reprezintă un grup taxonomic dificil de definit deoarece membrii grupării sunt foarte strans înruditi filogenetic. Infecţiile produse de HHLO sunt, de fapt zoonoze şi rezultatul contractării lor de către om este fie ulcerul gastric, fie limfom al ţesutului limfoid asociat tractusului digestiv. Detectarea microorganismelor în biopsii este dificilă, deaorece cultivă greu sau deloc şi, de aceea, prevalenţa infecţiei este, în general, subestimată. Autorii articolului descriu o nouă tehnică de PCR utilă pentru triajul biopsiilor gastrice în vederea evidenţierii HHLO. Mai mult decat atat, ei au combinat această tehnică cu tehnica PCR destinată detectarii *Helicobacter pylori* şi au obţinut un format multiplex ce permite testarea concomitentă a pacienţilor dispeptici pentru HHLO şi *Helicobacter pylori* (Chisholm SA, Owen RJ. Development and application of novel screening PCR assay for direct detection of *"Helicobacter helmannii"*-like organisms in human gastric biopsies in Southeast England. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003 ; 46 : 1-7).

Daniela Bosnea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

REZIDUURI DE MEDICAMENTE ÎN ALIMENTELE DE ORIGINE ANIMALĂ

Viorica Gavăt, C.D. Laba
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă

DRUG RESIDUES IN ANIMAL ORIGIN FOOD (Abstract) : This paper reviews literature data on the stability of drug residues in food of animal origin. It was investigated the most important antibacterial, antihelminthic and sedative drugs and growth promoters used in food/producing animal treatments. The effects of storage (at -20°C, 4°C and temperature room) and a range of cooking processes (boiling, frying, roasting, grilling, microwaving) on residues was studied. The results are summarized in tables and showed that degradation and biological activity were varied between 0 and 100%. **Key words**: DRUG RESIDUES, DRUG STABILITY, FOOD CONTAMINATION, VETERINARY DRUGS

Toate procedeele aplicate în vederea consumării sau păstrării alimentelor pot determina denaturarea proteinelor, pierderi de apă şi grăsimi, variaţii ale pH-ului, modificări ale naturii reacţiilor chimice şi ale concentraţiei substanţelor medicamentoase existente.

Având în vedere importanţa reziduurilor de medicamente din alimente (folosite pentru tratamente antiinfecţioase, pentru creşterea în greutate, ca sedative etc.), ne-am propus să prezentăm date recente din literatura de specialitate, care reflectă comportamentul acestora, în condiţiile procesării produselor alimentare de origine animală.

REZIDUURI DE MEDICAMENTE ANTIBACTERIENE

Penicilinele. În tab. I este prezentată degradarea la care este supusă penicilina în anumite condiţii (1,2,3).

Distrugerea penicilinei din lapte este atribuită activităţii hidrolitice a ß lactamazei, produsă de bacteriile Gram pozitive sau negative din laptele crud. Pasteurizarea sau procedeele termice uzuale, aplicate în tratarea laptelui şi a produselor lactate, distrug aceste bacterii şi, ca urmare, nu apare inactivarea antibioticului.

Prin aplicarea procedeelor fizico-chimice recente, s-a dovedit că penicilina G are o stabilitate dependentă de pH (în diverse ţesuturi sau soluţii apoase). Reziduurile acestui antibiotic prezente în carne, sunt instabile prin aplicarea procedeelor de gătit uzuale, observându-se o diminuare a activităţii microbiologice, proporţională cu regimul termic aplicat.

Nu s-a înregistrat o pierdere de ampicilină din laptele păstrat la 4°C timp de 6 zile (4). Dacă reziduurile de procain-penicilină din sortimentele de carne preparate termic au înregistrat doar pierderi mici ale activităţii antimicrobiene iniţiale, ampicilina a scăzut semnificativ, atât prin congelare la -20°C, timp de 8 luni, cât şi prin aplicarea proceselor termice (5).

Aminoglicozidele. Prelucrarea termică poate determina unele reduceri ale activităţii antimicrobiene ale streptomicinei şi neomicinei, efectul depinzând de temperatură şi produsul în care se găsesc reziduu-

TABELUL I

Stabilitatea reziduurilor de peniciline în produsele alimentare

Antibioticul	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Penicilina G	Muşchi	- 20°C	75-114 zile	50%
	Rinichi, ficat	- 20°C	10 zile	20%
	Ficat	- 20°C	62 zile	50%
	Lapte crud	2 °C	48 ore	60 %
		22 °C	48 ore	75 %
	Carne tocată	117°C	60 minute	100%
Ampicilină	Lapte	4°C	6 zile	0%
	Ţesut muscular	-20°C/-75°C	3 luni	0%
		-20°C	8 luni	semnificativă

TABELUL II

Stabilitatea reziduurilor de aminoglicozide în alimente

Antibioticul	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Streptomicină	Carne crudă	4°C/18°C	14 zile	0 %
		90-95 °C	1 oră	50 %
		Afumare	-	32-45 %
	Lapte	100°C	30 minute	33 %
		71°C	22 ore	100 %
Neomicină	Lapte	100°C	30 minute	25 %
			5 ore	75-100 %
Streptomicină + neomicină	Ţesut muscular	100°C	2 ore	0 %
	Rinichi	100 °C	2 ore	50 %
	Ouă	indiferent de procedeul termic		minimă

rile respective (tab. II) (3).

Tetraciclinele. Termostabilitatea tetraciclinelor, evaluată prin activitatea antimicrobiană, este mai redusă comparativ cu cea a aminoglicozidelor sau a antibioticelor betalactamice. Din tabelul III se desprinde clar influenţa temperaturilor ridicate asupra tetraciclinei, oxitetraciclinei şi clortetraciclinei (6,7,8).

Deoarece tetraciclinele au tendinţa de a forma chelaţi cu ionii bivalenţi ai metalelor (de ex. calciu), ele se acumulează în oasele animalelor tratate. În urma prelucrării termice a oaselor, tetraciclinele se detectează în supele obţinute (8).

S-a demonstrat că unii aditivi alimentari pot influenţa semnificativ rata degradării oxitetraciclinei, atât în mediu apos cât şi în ţesuturi. Este vorba de ortofosfaţi (în mediu apos cresc rata degradării oxitetraciclinei), pirofosfaţi, polifosfaţi şi nitriţi (scad această rată).

Amfenicolii. Cloramfenicolul este rapid degradat in vitro, în special în ficat. Se atribuie un rol important citocromului P-450, care determină oxidarea şi conjugarea cu acidul glicuronic a compusului (tab. IV) (9,10).

Utilizarea piperonil-butoxidului, un inhibitor potent al citocromului P-450, previne degradarea cloramfenicolului, putând fi utilizat pentru tratarea produselor alimentare înainte de efectuarea analizelor, pentru determinări ale reziduurilor acestuia.

TABELUL III

Stabilitatea tetraciclinelor în produsele alimentare

Antibioticul	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Tetraciclină	Lapte crud	4°C	48 ore	0%
			72 ore	4-13%
	Ouă	100 °C	40 minute	100 %
	Carne de pui	100 °C	40 minute	100 %
	Oase + carne tocate	133°C	45 minute	50%
Oxitetraciclină	Muşchi, ficat, rinichi	-20°C	6 luni	minimă
	Peşte	100°C	15 minute	60%
	Preparate din carne	81°C	8 minute	17%
		100°C	8 minute	60%
		100°C	30 minute	95%
		120°C	60 minute	100%
Clortetraciclină	Preparate din carne	136°C	10 minute	60%

TABELUL IV

Stabilitatea reziduurilor de amfenicoli în produsele alimentare

Antibioticul	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Cloramfenicol	Muşchi	- 20°C	30 zile	nesemnificativă
	Ficat şi rinichi	4°C	1 oră	60 %
		20°C	5 minute	37 %
		20°C	30 minute	91 %
	Lapte	100°C	2 ore	8 - 35%

Macrolidele. Deşi activitatea antimicrobiană a oleandomicinei şi a spiromicinei scade după încălzirea produsului incriminat (apă, lapte, carne), se consideră că macrolidele sunt în general termostabile (11).

Sulfamidele. Sulfamidele sunt exemple de compuşi termostabili. Supunerea diferitelor ţesuturi animale la o gamă largă de procese termice, nu a evidenţiat pierderi aparente de drog şi nici o reducere semnificativă a activităţii antimicrobiene (tab. V) (3,12,13).

O scădere importantă a nivelelor de sulfamide se poate produce prin fotodegradare, în prezenţa luminii şi a riboflavinei. Din aceste motive, determinarea sulfamidelor din ficat, organ care conţine cantităţi importante de riboflavină, trebuie efectuată la lumină slabă.

Un fenomen interesant este creşterea paradoxală a nivelelor de sulfametazină în produsele de porc (în special ficat), supuse prelucrării termice. Acest fapt s-ar datora hidrolizei la temperaturi crescute, a unui complex sulfametazină-glucozid (metabolitul N_4-glucozid).

Sulfamidele, deşi compuşi stabili, pot forma complexe cu compuşi tisulari endo-

TABELUL V
Stabilitatea sulfamidelor în produsele alimentare

Antibioticul	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Sulfametazină	Ficat, muşchi	- 20°C	nr. variabil de zile	10-50%
	Lapte	100°C	15 minute	0%
	Ulei	180°C	2 ore	50 %
Sulfaquinoxalină	Ficat porc	4°C	11 zile	50%
		- 20°C	271 zile	50 %
Sulfatiazol			290 zile	
Sulfadimetoxină			567 zile	

TABELUL VI
Stabilitatea nitrofuranilor în diverse alimente supuse procesării

Antibioticul	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Furazolidon sau furaldaton	Ţesut muscular, renal	20°C	2 ore	100%
Furazolidon	Ţesut hepatic	32°C	15 min	95%
	Ţesut muscular	- 30°C	28 zile	97%
Furazolidon, furaltadon, nitrofurantoin	Ouă	- 20 °C	65 săpt.	0%
		- 80 °C		

geni într-o proporţie de 20% şi au demonstrat o reactivitate chimică cu unii aditivi alimentari : cu nitriţii determină apariţia de dezaminosulfametazină şi hidroxidezamino-sulfametazină.

Chinolonele. Chinolonele au dovedit în diverse studii experimentale o excelentă stabilitate termică, neevidenţiindu-se nici o degradare a reziduurilor acestora din eşantioanele de ţesuturi supuse unor procedee termice.

Studiile au relevat şi un fapt extrem de interesant : prezenţa de chinolone (acid oxolinic, flumequina) după gătirea unor monstre de peşte, atât în ţesutul muscular cât şi în lichidele de preparare, deşi în carnea crudă drogul nu a fost iniţial detectat (14,15). Aceste constatări au dus la ipoteza că substanţele respective sunt reţinute în organismul animal în anumite ţesuturi, de unde sunt eliberate în muşchi, în timpul preparării termice (16). Reziduurile de flumequină par să fie depozitate predominant în coloana vertebrală, iar cele de acid oxolinic în piele şi coloana vertebrală.

Nitrofuranii. Instabilitatea nitrofuranilor prezenţi în ţesuturile animalelor sacrificate, s-ar explica prin prezenţa enzimelor tisulare, active mult timp după moartea animalului. În tabelul VI este prezentată situaţia nitrofuranilor din produsele alimentare supuse diverselor tratamente (17,18).

REZIDUURI ALE DROGURILOR ANTIHELMINTICE.

Albendazolul. Au fost intens studiate reziduurile de albendazol şi metaboliţii săi (albendazol-sulfoxid, albendazol-sulfonă şi albendazol-2-aminosulfonă) în lapte şi derivatele de lapte (19), rezultatele fiind redate în tabelul VII.

TABEL VII
Stabilitatea albendazolului în lapte şi brânzeturi

Compusul chimic	Alimentul	Temperatura	Timpul de acţiune	Inactivarea
Albendazol	Lapte	- 18°C	3 luni	0%
	Brânzeturi	- 18°C	8 luni	creşte nivelul metaboliţilor

Oxfendazolul. Tehnicile de prelucrare termică a ţesuturilor nu distrug reziduurile de oxfendazol, afectează însă echilibrul între acesta şi metaboliţii săi (oxfendazol sulfonă şi fenbendazol). Reziduurile din ficat scad proporţional cu durata de depozitare şi oxfendazolul este instabil prin fierbere în apă după 3 ore, sau în ulei la 150°C şi 180°C (20).

Levamisolul. Studiile efectuate pe probe de ţesuturi folosind o gamă largă de preparare culinară, au arătat că levamisolul este stabil în majoritatea cazurilor (21). Nivelele reziduurilor acestuia din ţesuturi s-au redus cu 29% prin congelare la - 20°C, timp de o lună.

Ivermectinul. Studiile efectuate pe eşantioane de ţesuturi, supuse unor procedee termice (prăjire, frigere etc.), au relevat o reducere a ivermectinului în proporţie de până la 50%, datorită topirii acestuia în grăsime, deoarece este liposolubil (22).

REZIDUURI ALE PROMOTORILOR DE CREŞTERE

Somidobove. Este un hormon polipeptidic (somatotropină bovină), utilizat pentru creşterea producţiei de lapte de vacă. El scade în lapte după pasteurizare, cu 70-95%, iar prin UHT nu a mai fost detectat în acest produs alimentar.

Agonişti β-adrenergici. Studiile se limitează la clenbuterol care este administrat de numeroşi fermieri europeni, pentru creşterea greutăţii corporale a vitelor, în ciuda interdicţiei de către CE din 1985.

Clenbuterolul este foarte stabil în probele supuse fierberii, frigerii sau coacerii la microunde, observându-se totuşi o migrare în zeama de carne sau în sosuri (23).

REZIDUURI ALE MEDICAMENTELOR SEDATIVE

Azaperona este foarte stabilă la încălzire. *Diazepamul* şi metaboliţii săi (oxazepamul, temazepamul, dimetil-diazepamul) au o stabilitate diferită la fierbere timp de o oră : oxazepamul s-a degradat în proporţie de 50%, diazepamul şi ceilalţi metaboliţi au prezentat o degradare de 11-21% (24).

CONCLUZII

Informaţiile privind stabilitatea drogurilor în timpul diverselor procese termice de gătit, arată cât este de dificilă predicţia expunerii consumatorilor la reziduurile acestora. Unele medicamente sunt stabile în timpul preparării culinare, altele sunt transformate în metaboliţi sau în compuşi noi care trebuie identificaţi şi stabilită toxicitatea lor.

De asemenea, chiar dacă drogul este stabil, este posibil ca acesta să părăsească alimentul (în supă, sos etc.).

Pentru a realiza un studiu cuprinzător privind aceste substanţe, ar trebui incluse toate tipurile de alimente, cu aplicarea tuturor procedeelor de prelucrare termică, perioade de timp şi valori de pH diferite, să se utilizeze variaţi aditivi alimentari, ceea ce necesită un volum extraordinar de lucru şi un preţ de cost ridicat.

BIBLIOGRAFIE

1. Rose MD, Bygrave J, Farrington WH, Shearer G. The effect of cooking on veterinary drug residues in food. Part 8. Benzylpenicillin. *Analyst* 1997 ; 122 (10) : 1095-1099.
2. DePaolis AM, Katz SE, Rosen JD. Effect of storage and cooking on penicillin in meat. *J Agric Food Chem* 1991 ; 25 (5) : 1112-1115.
3. O'Brien JJ, Campbell N, Conaghan T. Effect of cooking and cold storage on biologically active antibiotic residues in meat. *J Hyg* 1981 ; 87 (3) : 511-523.
4. Schenck FJ, Friedman SL. The effect of storage at 4 degrees C on the stability of ampicillin residues in raw milk. *Food Addit Contam* 2000 ; 17 (8) : 675-677.
5. Verdon E, Fuselier R, Hurtaud-Pessel D, et al. Stability of penicillin antibiotic residues in meat during storage. Ampicillin. *J Chromatogr A* 2000 ; 882 (1-2) : 135-143.
6. Rose MD, Bygrave J, Farrington WH, Shearer G. The effect of cooking on veterinary drug residues in food : 4. Oxytetracycline. *Food Addit Contam* 1996 ; 13 (3) : 275-286.
7. Uno K. Oxytetracycline and oxolinic acid residues in kuruma prawn (Penaeus japonicus) and the effect of cooking procedures on the residues *Shokuhin Eiseigaku Zasshi* 2002 ; 43 (2) : 62-67.
8. Kuhne M, Korner U, Wenzel S. Tetracycline residues in meat and bone meals. Part 2 : the effect of heat treatments on bound tetracycline residues. *Food Addit Contam* 2001 ; 18 (7) : 593-600.
9. Sanders P, Guillot P, Dagorn M, Delmas JM. Liquid chromatographic determination of chloramphenicol in calf tissues : studies of stability in muscle, kidney, and liver. *J Assoc Off Anal Chem* 1991 ; 74 (3) : 483-486.
10. Parker RM, Shaw IC. Determination of chloramphenicol in tissues—problems with in vitro metabolism. *Analyst* 1988 ; 113 (12) : 1875-1876.
11. Pilet C, Toma B. Research on the residues of two antibiotics of the macrolide group (oleandomycin and spiramycin) in the tissues of chickens receiving antibiotic-supplemented feed. *Ann Nutr Aliment* 1968 ; 22 (4) : 239-247.
12. Alfredsson G, Ohlsson A. Stability of sulphonamide drugs in meat during storage. *Food Addit Contam* 1998 ; 15 (3) : 302-306.
13. Rose MD, Farrington WH, Shearer G. The effect of cooking on veterinary drug residues in food : 3. Sulphamethazine (sulphadimidine). *Food Addit Contam* 1995 ; 12 (6) : 739-750.
14. Steffenak I, Hormazabal V, Yndestad M. Effect of cooking on residues of the quinolones oxolinic acid and flumequine in fish. *Acta Vet Scand* 1994 ; 35 (3) : 299-301.
15. Pouliquen H, Morvan ML Determination of residues of oxolinic acid and flumequine in freeze-dried salmon muscle and skin by HPLC with fluorescence. *Food Addit Contam* 2002 ; 19 (3) : 223-231.
16. Steffenak I, Hormazabal V, Yndestad M. Reservoir of quinolone residues in fish. *Food Addit Contam* 1991 ; 8 (6) : 777-780.
17. McCracken RJ, Spence DE, Floyd SD et al. Evaluation of the residues of furazolidone and its metabolite, 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ), in eggs. *Food Addit Contam* 2001 ; 18 (11) : 954-959.
18. McCracken RJ, Kennedy DG. The bioavailability of residues of the furazolidone metabolite 3-amino-2-oxazolidinone in porcine tissues and the effect of cooking upon residue concentrations. *Food Addit Contam* 1997 ; 14(5) : 507-513.
19. Fletouris DJ, Botsoglou NA, Psomas IE, Mantis AI. Albendazole-related drug residues in milk and their fate during cheesemaking, ripening, and storage. *J Food Prot* 1998 ; 61 (11) : 1484-1488.
20. Rose MD, Shearer G, Farrington WH. The effect of cooking on veterinary drug residues in food ; 5. Oxfendazole. *Food Addit Contam* 1997 ; 14 (1) : 15-26.
21. Rose MD, Argent LC, Shearer G, et al. The effect of cooking on veterinary drug residues in food : 2. Levamisole. *Food Addit Contam* 1995 ; 12 (2) : 185-194.
22. Rose MD, Farrington WH, Shearer G. The effect of cooking on veterinary drug residues in food : 7. Ivermectin. *Food Addit Contam* 1998 ; 15 (2) : 157-161.
23. Rose MD, Shearer G, Farrington WH. The effect of cooking on veterinary drug residues in food : 1. Clenbuterol. *Food Addit Contam*, 1995 ; 12 (1) : 67-76.
24. Bastos ML, Carvalho F, Soares ME et al. Bioavailability of residues of diazepam and its metabolites. *Chim Farm* 1994 ; 133 (1) : 27-31.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

CELULA GRANULARĂ A CAPILARULUI SINUSOID HEPATIC - RECEPTORI

Adriana Stanciu[1], C. Cotuţiu[1], Cornelia Amălinei[1], Alina Floarea-Strat[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie ,"Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Histologie
Spitalul Clinic de Boli Infecţioase Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie patologică

LIVER PIT CELL - RECEPTORS (Abstract) : Pit cells or hepatic natural killer (NK) cells represent an organ-associated NK cell population. They are situated in liver sinusoids and exert high spontaneous cytotoxic activity against tumor cell lines and may act as a primary defense barrier to metastasing tumor cells and to virus infections. Pit cells express two types of receptors on theier cell membrane. One type activates NK cell killing (NCR or natural cytotoxicity receptors, as NKp46, NKp44, NKp30, NKG2D) by recognizing ill-defined molecules on target cells. The secound type of receptors inhihibits the lytic pathway by recognition of self class I MHC molecules and are represented by KIR or killer cell Ig-like receptors, as KIR2D, CD94/NKG2. Pit cells express on theier cell membrane and other type of molecules as CD2, CD54, CD11a/CD18 and are CD3 negative. **Key words** : LIVER PIT CELLS, NATURAL CYTOTOXICITY RECEPTORS

Celulele granulare (pit cells) ale capilarului sinusoid hepatic au fost pentru prima dată descrise de către Wisse la rozătoare. Ulterior au fost observate şi la om ca celule localizate extrasinusoidal la nivelul ficatului, ele fiind considerate în prezent de cei mai mulţi autori ca reprezentând limfocite NK fixate la acest nivel.

Prin studii imunohistochimice cu anticorpi monoclonali tip 3.2.3 la animale de experienţă s-au identificat cca. 13,7±1,1 celule granulare/mm^2 ţesut hepatic, numărul lor fiind relativ constant în cadrul unor lobuli clasici diferiţi (8).

Ca şi localizare, cca. 2/3 dintre celulele granulare (61,3%, adică 17,1 celule/mm^2 ţesut) sunt prezente în aria periportală, restul de 38,7%, adică 10,8 celule/mm^2 ţesut sunt localizate în aria centrală a lobulului clasic hepatic (8).

Celulele granulare nu sunt observabile în examinarea microscopică prin tehnici uzuale, însă se pot vedea cu ajutorul microscopiei electronice. Elementele caracteristice de recunoaştere sunt granulaţiile prezente în citoplasmă (granulele electronodense şi veziculele în formă de bastonaş), granule care conţin perforine, granzime (A şi B) şi proteoglicani (în mod special condroitin sulfat prin care limfocitele NK sunt protejate de acţiunea distructivă a perforinelor) (fig. 1).

La nivelul ficatului predomină subtipul de celule granulare ,,bogate" în vezicule (HD), comparativ cu splina unde există în principal subtipul de celule granulare ,,sărace" în vezicule (LD) (4). Acest fapt este important deoarece se pare că celulele de tip LD, atunci când sunt activate de către IL-2 au o expresie crescută a ARNm pentru perforine, granzime, Interferon-γ şi TNF-α (Factorul de necroză tumorală α), compa-

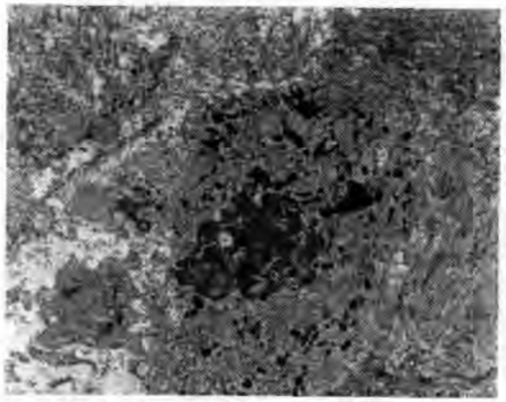


Fig.1. Celula granulară a capilarului sinusoid hepatic (Microscopie electronică)

rativ cu HD-pit cells (7).

RECEPTORI PREZENŢI PE SUPRAFAŢA CELULELOR GRANULARE ALE CAPILARULUI SINUSOID HEPATIC

Receptorii identificaţi pe suprafaţa celulelor granulare ale capilarului sinusoid hepatic au fost observaţi şi pe suprafaţa limfocitelor NK din alte zone ale organismului. Aceştia au fost clasificaţi în două mari grupe :

- un grup de receptori activatori ;
- un grup de receptori inhibitori ai activităţii litice a celulelor granulare (3).

Printre receptorii din aceste categorii cunoscuţi până în prezent se numără :

- *receptorii de citotoxicitate naturală* (natural cytotoxicity receptors sau NCR)

În cadrul acestei familii de receptori, primii membrii descrişi sunt :

- NKp46 ;
- NKp44 ;
- NKp30.

Aceşti receptori prin stimulare induc o puternică activare a limfocitelor NK (celulelor granulare ale sinusoidului hepatic), urmată de apariţia lizei celulei ţintă. Mai mult, studiile experimentale au arătat că există un raport direct între cantitatea de receptori NCR şi activitatea citolitică a limfocitelor NK (10). Receptorii de citotoxicitate naturală sunt cuplaţi pe suprafaţa limfocitelor NK cu o serie de proteine adaptoare care asigură transducţia semnalului, dintre acestea cunoscându-se în prezent proteina adaptoare KARAP/DAP12. DAP12 este o proteină transmembranară de cca.12kD în prezent considerându-se că ea deţine un rol important ("cheie") în transducţia semnalului de activare a celulelor granulare (limfocitelor NK) cu rol important în citotoxicitatea antivirală şi antitumorală. Din punct de vedere biochimic DAP12 este un heterodimer care este asociat necovalent cu câţiva receptori de activare. Domeniul citoplasmatic al proteinei DAP12 conţine ITAM (Immunoreceptor Tyrosine based Activation Motif), fosforilarea acestuia mediind asocierea cu proteinele tirozin-kinazice citoplasmatice (10).

Se cunosc astăzi şi o serie de alţi receptori pe suprafaţa celulelor granulare şi anume :

- NKG2D – acest receptor se pare că joacă un rol complementar alături de NCRs şi este asociat covalent cu CD94 pe suprafaţa limfocitelor NK (1) ;
- 2B4 şi NKp80 – sunt proteine de suprafaţă care se consideră că joacă mai mult rolul unor coreceptori decât al unor receptori adevăraţi. Disfuncţia acestor coreceptori influenţează activitatea celulelor granulare (limfocitelor NK), o situaţie cert cunoscută fiind aceea a perturbării activităţii coreceptorului 2B4 care este asociată unei boli limfoproliferative X-linkate şi în care se constată imposibilitatea organismului de a controla infecţia cu virusul Epstein-Barr (1).
- receptori pentru moleculele MHC-I - pe suprafaţa celulelor granulare ale capilarului sinusoid hepatic (limfocitelor NK) joacă un rol important în controlul activităţii litice a acestora. La om s-au identificat până în prezent trei familii distincte de astfel de receptori, care sunt codificaţi de gene diferite, anume :

- primul grup de receptori pentru moleculele MHC-I au fost denumiţi KIR (killer cell IG-like receptors) şi fac parte din superfamilia imunoglobulinelor, din acest grup cel mai cunoscut fiind receptorul KIR2. Funcţia acestor receptori este una inhibitorie a activităţii litice a limfocitelor NK. Studiile experimentale au arătat că semnalele inhibitorii ale activităţii limfocitelor NK sunt transmise de către receptorii inhibitori (KIR) la locul de apoziţie dintre limfocitul NK şi celula ţintă. La acest nivel receptorii inhibitori devin alăturaţi cu liganzii MHC-I în formarea unei structuri cunoscute sub denumirea de "sinapsă imună NK inhibitorie", funcţionarea acestei sinapse fiind până în prezent foarte puţin înţeleasă.
- al doilea grup de receptori pentru moleculele MHC-I au fost mai recent descrişi şi au fost denumiţi ILT (receptors for imunoglobulin-like transcripts).
- ultimul grup de receptori descrişi fac parte din familia lectinei de tip C şi sunt reprezentaţi de către heterodimeri ai moleculei CD94, aceştia fiind în asociaţie cu membrii familiei de molecule NKG2 pe suprafaţa limfocitului NK (2). CD94/NKG2 şi NKG2D (care este membru din grupul de receptori NKG2) recunosc moleculele de tip HLA-E şi MIC-A de pe suprafaţa celulelor ţintă, CD94/NKG2 fiind un receptor inhibitor al activităţii litice, în timp ce receptorul NKG2D fiind unul activator al atacului NK (5,9). S-a constat experimental că expresia pe suprafaţa limfocitelor NK a receptorului CD94/NKG2 este inhibată de către moleculele HLA-G de pe suprafaţa celulelor ţintă în schimb prezenţa moleculelor de tip HLA-F pe suprafaţa celulelor ţintă nu se ştie până în prezent în ce manieră sau dacă influenţează activitatea limfocitelor NK (11).
- un alt receptor inhibitor al activităţii celulelor granulare ale capilarului sinusoid este *receptorul Ly49*, care recunoaşte moleculele MHC-I de pe suprafaţa celulelor ţintă şi previne atacul citotoxic, datorită faptului că el agregă la unirea dintre limfocitul NK şi celula ţintă, fapt necesar medierii activităţii inhibitorii (9).
- alţi receptori descrişi pe suprafaţa celulelor granulare ale capilarului sinusoid hepatic sunt :

- receptorul C1qRp – prezent pe suprafaţa macrofagelor şi a polimorfonuclearelor neutrofile a fost descris şi pe suprafaţa celulelor granulare ale ficatului. Funcţia acestui receptor la acest nivel nu se cunoaşte până în prezent (probabil induce o creştere a concentraţiei ionilor de calciu intracelular, prin mobilizarea acestuia de la nivelul stocurilor celulare) (6).
- celulele granulare ale capilarului sinusoid hepatic exprimă mai puternic decât limfocitele NK sanguine CD54, CD11a/CD18. Prezenţa în număr mare a acestora pe suprafaţa celulelor şi în mod special a moleculei CD11a/CD18 favorizează adeziunea limfocitelor NK faţă de celulele ţintă şi ca urmare celulele granulare ale ficatului sunt mai citotoxice faţă de celulele tumorale comparativ cu limfocitele NK sanguine (9).
- ca şi limfocitele NK din alte zone ale organismului celulele granulare ale capilarului sinusoid hepatic exprimă pe suprafaţă CD2 (asemănător cu limfocitul T) dar sunt CD3 negative (3).

Datele cunoscute până în prezent privind natura, structura şi funcţionalitatea moleculelor receptor prezente pe suprafaţa celulelor granulare ale capilarului sinusoid hepatic sunt incomplete, cercetările ulterioare având să aducă noi informaţii în această privinţă. Cunoaşterea acestor date sunt necesare în elucidarea mecanismelor prin care celulele granulare reacţionează şi intervin alături de celelalte celule ale capilarului sinusiod hepatic şi în particular celulele Kupffer în patologia hepatică.

BIBLIOGRAFIE

1. Biassoni R, Cantoni C, Pende D, Sivori S, Morretta A, Bottino C. Human natural killer cell receptors and coreceptors. *Immunol Rev* 2001 ; 181 : 203-214.
2. Borrego F, Kabat J, Kim DK et al. Structure and function of major histocompatibility complex class I specific receptors expressed on human natural killer NK cells, *Mol Immunol* 2002 ; 38 (9) : 637-660.
3. Cotran RS, Kumar V, Collins ST. *Pathologic basis of disease.* 6th ed. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1999.
4. Kaneda K, Pilaro AM, Sayers TJ. Quantitative analysis of rod-cored vesicles and dense granules of large granular lymphocytes in the liver, spleen and peripheral blood of rats. *Cell Tissue Rev* 1994 ; 276 (1) : 187-195.
5. Lopez-Botet M, Lano M, Navarro F, Bellon T. NK cell recognition of non-classical HLA class I molecules. *Semin Immunol* 2000 ; 12 (2) : 109-119.
6. Lovik G, Larsen Sand K, Iversen JG, Rolstad B. C1qRp elicit a Ca^{2+} reponse in rat NK cells but does not influence NK mediated cytotoxicity. *Scand J Immunol* 2001 ; 53 (4) : 410-415.
7. Lou D, Vanderkerken K, Chen MC, Vermijlen D. Wisse E. Rat hepatic natural killer cells (pit cells) express mRNA and protein similar to in vitro interleukin-2 activated spleen natural killer cells. *Cell Immunol* 2001 ; 210 (1) : 41-48.
8. Luo D, Vanderkerken K., Wisse E., The number and distribution of hepatic natural killer cells in normal rat liver : an immunohistochemical study, *Hepatology*, 1995, 21 (6), 1690-1694.
9. Natarajan N., Dimasi N., Wang J., Structure and function of natural killer cell receptors, *Annu Rev Immunol*, 2002, 20, 853-885.
10. Pende D, Parolini S, Pessino A, Sivori S, Morretta A. Identification and molecular characterization of NKp30, a novel triggering receptor involved in natural cytotoxicity mediated by human natural killer cells. *J Exp Med* 1999 ; 190 (10) : 1505-1516.
11. O'Callaghan CA, Bell JI. Structure and function of the human MHC class Ib molecules HLA-E, -F and HLA-G. *Immunol Rev* 1998 ; 163 : 129-138.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA INFLIXIMABULUI ÎN RECTOCOLITA ULCEROHEMORAGICĂ SEVERĂ REZISTENTĂ LA CORTICOTERAPIE

Producerea TNF (tumor necrosis factor) este crescută în mucoasa pacienţilor cu rectocolită ulcerohemoragică (RCUH) activă. Este binecunoscut beneficiul utilizării Infliximabului în boala Crohn ; studiul urmăreşte eficacitatea acestuia în RCUH. S-a efectuat un trial randomizat controlat al folosirii Infliximabului (5 mg/kg) versus placebo în tratamentul RCUH rezistente la corticoterapie. S-au administrat două doze de Infliximab : iniţial şi la 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului. Caracterul activ al bolii şi calitatea vieţii s-au urmărit timp de 8 săptămâni. Remisiunea a fost definită printr-un scor al simptomelor RCUH (UCSS) ≤2 şi/sau scor Baron = 0 la 6 săptămâni. Bolnavii la care nu s-a obţinut remisiunea au mai primit o doză de 10 mg/kg Infliximab şi au fost reevaluaţi după 2 săptămâni. Rezultatele obţinute la 2 săptămâni de la iniţierea tratamentului au arătat că nu există o diferenţă semnificativă între pacienţii cu scor Baron = 0, trataţi cu Infliximab şi placebo (13% vs 5%). După 6 săptămâni rata remisiunilor (UCSS ≤2) a fost de 39% vs 30%. Valoarea medie a ameliorării UCSS a fost de 3 pentru Infliximab şi 2,5 pentru placebo. Scorul Baron = 0 s-a regăsit în ambele grupuri (26% vs 30%). Infliximab nu are aparent valoare în tratamentul RCUH rezistente la corticoterapie. (Probert CS, Hearing SD, Schreiber S et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis : a randomised controlled trial. *Gut* 2003 ; 52 (7) : 998-1002).

Gabriela Balan

SUPEROXID DISMUTAZA ŞI CATALAZA LA FUMĂTORI

Luminiţa Agoroaei[1], Cornelia Mircea[1], Elena Butnaru[1], Daniela Ilicenco[2], Maria Proca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Toxicologie
2 Centrul de Transfuzie Sanguină Iaşi

SUPEROXID DISMUTASE AND CATALASE TO SMOKERS (Abstract) : In this work, the results of a study concerning the variation of superoxid dismutase (SOD) and catalase activities to smokers are presented. The study has been performed on volunteers, blood donors, men, between 20-60 years. In the smokers group, 20 donors who smoke over 10 cigarettes/day over 5 years have been included. In the control group, 12 donors who never smoked or stoped to smoke over 4 years have been included. SOD and catalase activities have been determined spectrophotometrically from erythrocytes lysis ; the enzymatic activity has been reported to g Hb. The results show a decreasing of SOD activity to smokers reporting to the control group, totally with 17,7% (from 69.6±18.6 to 57.3±26.6 U/gHb). Comparing with control group, the catalase has been induced to smokers with 0.04%, from 8.82±3.32 to 9.18±8.66 x10^3U/gHb. Statistically, the variations are insignificant and we suspect the interferation of alcohol as an important oxidative stress inductor. **Key words** : SMOKING, SUPEROXID DISMUTASE, CATALASE

Tabagismul, o intoxicaţie minoră şi larg răspândită, determină multiple efecte nocive. Toate studiile clinice şi epidemiologice au evidenţiat riscul pentru sănătate al fumatului, manifestat prin creşterea mortalităţii şi morbidităţii.

Fumul de tutun conţine, în total, 10.000 de substanţe ; dintre acestea au fost identificate aproximativ 700, 60 compuşi fiind suspectaţi de efect cancerigen. Cel mai nociv dintre toţi aceşti constituenţi este, indiscutabil, nicotina.

Datele mai recente din literatura de specialitate explică toxicitatea fumului de ţigară, în special a nicotinei, prin inducerea stresului oxidativ, concretizat prin (1,2,3) :

- generarea radicalilor liberi de oxigen (hidroxil, superoxid) ; sunt incriminate chelatarea fierului şi a ascorbatului, inactivarea NO ;
- inducerea peroxidării lipidice ;
- afectarea factorilor de protecţie antioxidantă (depleţie de glutation, scăderea concentraţiei de vitamină E, diminuarea activităţii superoxid dismutazei şi a catalazei).

Consecutive stresului oxidativ produs de fumul de ţigară apar : leziuni morfofuncţionale ale endoteliului vascular, afecţiuni cardiovasculare, amplificarea reflexului bradipneic şi leziuni la nivelul aparatului respirator, inducerea de colite ulcerative (prin afectarea metabolismului oxidativ al neutrofilelor), creşterea proteolizei, potenţarea toxicităţii genetice a nitrozaminelor specifice provenite din tutun, efecte neoplazice etc.

În mod paradoxal, unii specialişti indică un potenţial efect "scavenger" al nicotinei faţă de radicalii hidroxil, cu oarecare efecte neuroprotectoare (diminuarea incidenţei bolilor Parkinson şi Alzheimer) (4).

MATERIAL ŞI METODA

Studiul a fost efectuat pe donatori de sânge, bărbaţi, cu vârste cuprinse între 20 - 60 ani. Din experiment au fost excluse persoane care lucrează în mediul toxic şi consumatorii cronici de alcool ; majoritatea donatorilor au declarat un consum ocazional de băuturi alcoolice (bere, vin).

În lotul de fumători au fost selectaţi 20 donatori care fumează mai mult de 10 ţigări pe zi, de peste 5 ani (tab. I) (n = nr. de persoane din lot). În lotul martor au fost incluşi 12 donatori care nu au fumat niciodată sau care au încetat să mai fumeze de peste 4 ani.

Din probele de sânge, recoltate pe anticoagulant, s-au separat eritrocitele ; din lizatul acestora s-a determinat hemoglobina ($\lambda=540$ nm) (5) ; din extractul cloroform - etanolic al lizatului de eritrocite s-au determinat superoxid dismutaza (SOD) ($\lambda=540$ nm) (6) şi catalaza ($\lambda=254$ nm) (7). Activitatea enzimatică eritrocitară (U) a fost raportată la g Hb.

Determinările au fost efectuate la spectrofotometrul ABL&E Jasco V-550. Rezultatele au fost prelucrate statistic cu ajutorul testului "t student" ; cv = coeficient de variaţie.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din analiza rezultatelor, prezentate în tabelele II, III, IV şi în figurile 1 şi 2, se constată reducerea activităţii SOD eritrocitare la fumători, faţă de lotul martor, la toate cele 3 categorii de vârstă (20-30, 31-40, 41-60 ani). Cea mai mare variaţie s-a înregistrat la sublotul 41-60 ani (-47,3%).

TABELUL I

Distribuţia lotului de fumători pe categorii de vârstă

Categoria de vârstă	Numele	Vârsta (ani)	Consumul zilnic de ţigări
20 - 30 ani (n = 4)	M.G.C.	20	20 ţigări, cu filtru
	D.V.	23	10 ţigări, cu filtru
	P.C.	27	20 ţigări, cu şi fără filtru
	F.V.	28	10 ţigări, cu filtru
31 - 40 ani (n = 10)	G.S.	31	20 ţigări, cu filtru
	A.S.	31	10 12 ţigări, fără filtru
	D.V.	32	12 - 15 ţigări, cu filtru
	C.C.	32	12 -1 3 ţigări, cu filtru
	S.N.	32	20 ţigări, cu filtru
	I.G.	34	10 ţigări, cu filtru
	B.M.	37	10 - 15 ţigări, fără filtru
	P.M.	37	20 ţigări, fără filtru
	T.G.	39	15 - 18 ţigări, cu filtru
	D.D.	40	10 ţigări, cu filtru
41 - 60 ani (n = 6)	M.P.	41	10 ţigări, fără filtru
	M.A.	49	10 ţigări, cu filtru
	L.D.	51	15 - 20 ţigări, fără filtru
	R.V.	51	15 - 20 ţigări, cu filtru
	B.V.	51	15 ţigări, cu filtru
	C.C.	52	10 ţigări, fără filtru

TABELUL II

Valorile activităţii superoxid dismutazei şi catalazei eritrocitare la lotul de donatori nefumători

Categoria de vârstă	Parametrul statistic	Enzima	
		SOD U/g Hb	Catalaza x 10^3 U/g Hb
20 - 30 ani (n = 2)	minima	42,5	6,91
	maxima	102,6	7,40
	X ± σ	72,5 ± 42,5	7,15 ± 0,35
	cv %	58,6	4,9
31 - 40 ani (n = 4)	minima	42,0	2,88
	maxima	76,3	32,03
	X ± σ	59,8 ± 15,3	17,54 ± 16,00
	cv %	25,6	91,2
41 - 60 ani (n = 6)	minima	58,2	2,70
	maxima	87,9	4,31
	X ± σ	75,1 ± 12,1	3,56 ± 0,66
	cv %	16,1	18,5
Total (n = 12)	minima	42,0	2,70
	maxima	102,6	32,03
	X ± σ	69,6 ± 18,6	8,82 ± 3,32
	cv %	26,7	37,6

TABELUL III

Valorile activităţii superoxid dismutazei şi catalazei eritrocitare la lotul de donatori fumători

Categoria de vârstă	Parametrul statistic	Enzima	
		SOD U/g Hb	Catalaza x 10^3 U/g Hb
20 - 30 ani (n = 4)	minima	24,1	3,05
	maxima	102,8	5,75
	X ± σ	64,8 ± 33,0	4,53 ± 1,16
	cv %	50,9	25,6
31 - 40 ani (n = 10)	minima	29,6	2,63
	maxima	91,3	33,14
	X ± σ	58,9 ± 18,5	13,61 ± 10,63
	cv %	31,4	78,1
41 - 60 ani (n = 6)	minima	8,8	2,70
	maxima	90,6	7,36
	X ± σ	39,6 ± 34,1	4,91 ± 1,73
	cv %	86	35,2
Total (n = 20)	minima	8,8	2,63
	maxima	102,8	33,14
	X ± σ	57,3 ± 27,6	9,18 ± 8,66
	cv %	48,2	94,3

TABELUL IV

Date statistice asupra variaţiei activităţii superoxid dismutazei şi catalazei eritrocitare la fumători, în raport cu lotul martor

Categoria de vârstă	Parametrul statistic	SOD	Catalaza
20 - 30 ani	variaţia %	- 10,6	- 36,6
	p	> 0,05 ; ns	> 0,05 ; ns
31 - 40 ani	variaţia %	- 1,5	- 22,4
	p	> 0,05 ; ns	> 0,05 ; ns
41 - 60 ani	variaţia %	- 47,27	+ 0,38
	p	> 0,05 ; ns	> 0,05 ; ns
Total	variaţia %	- 17,67	+ 0,04
	p	> 0,05 ; ns	> 0,05 ; ns

ns = nesemnificativ.

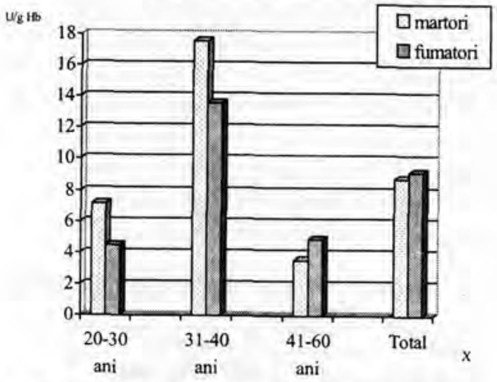


Fig. 1. Variaţia activităţii SOD eritrocitare la fumători, în raport cu lotul martor

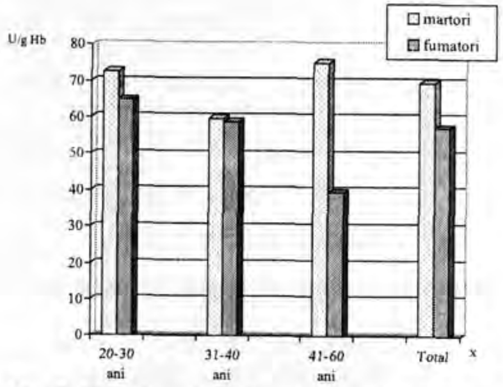


Fig. 2. Variaţia activităţii catalazei eritrocitare la fumători, în raport cu lotul martor

Per global, activitatea SOD eritrocitare a scăzut la fumători faţă de nefumători cu 17,7%, de la 69,6±18,6 la 57,3±26,6 U/gHb.

Catalaza eritrocitară a înregistrat, de asemenea, inhibiţii ale activităţii la lotul de fumători (-36,6% la sublotul 20-30 ani şi -22,4% la sublotul 31-40 ani). Surprinzător, la sublotul 41-60 ani şi per global s-au înregistrat mici inducţii enzimatice de 0,38% şi, respectiv, 0,04%. Per total, valoarea medie a activităţii catalazei eritrocitare a crescut de la 8,82±3,32 x10^{3}U/gHb la lotul de nefumători la 9,18±8,66 x10^{3}U/gHb la lotul de fumători.

CONCLUZII

Fumatul a determinat variaţii ale activităţii SOD şi catalazei eritrocitare (în cea mai mare parte inhibiţii). Din punct de vedere statistic, variaţiile sunt nesemnificative, înregistrându-se valori crescute ale abaterilor standard şi ale coeficienţilor de variaţie.

Presupunem că persoanele supuse studiului nu au dat declaraţii veridice privind consumul de alcool şi suspectăm interferarea etanolului ca important inductor de stres oxidativ; acest fapt motivează interpretările statistice neconcludente ale rezultatelor studiului nostru.

BIBLIOGRAFIE

1. Ferger B, Spratt C, Earl CD, Teisman P, Oertel WH, Kuschinsky K. Effects of Nicotine on Hydroxyl Free Radical Formation In Vitro and on MTP-Induced Neurotoxicity In Vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1998 ; 358 (3) : 351-359.
2. Mehlhorn RJ. Increased Vulnerability of Human Erythrocytes to Hydroperoxide Damage After Exposure to Cigarette Smoke or 1-Chloro-2,4-Dinitrobenzene in vitro. *Nicotine Tab Res* 2000 ; 2 (2) : 141-148.
3. Srivastava ED, Hallett MB, Rhodes J. Effect of Nicotine and Cotinine on the Production of Oxygen Free Radicals by Neutrophils in Smokers and Non-Smokers, *Hum Toxicol* 1989 ; 8 (6) : 461-463.
4. Weitberg AB, Corvese D. Oxygen Radicals Potentiate the Genetic Toxicity of Tobacco-Specific Nitrosamines. *Clin Genet* 1993 ; 43 (2) : 88-91.
5. Manta I, Cucuianu M, Benga G, Hodarnau A. *Metode biochimice în laboratorul clinic*, Cluj-Napoca : Dacia, 1966.
6. Fried R, Ciesielski-Treska J, Ledig M, Mandel P. Superoxide Dismutase Activity in Nerve Cell Culture. *Neurochem Res* 1978 ; 3 : 633-639.
7. Aebi H. *Methods of Enzymatic Analysis*, Weinheim : Verlag Chemie Bergmeyer, 1974, 713-724.

NOUTĂŢI

ATORVASTATIN *VERSUS* SIMVASTATIN

Aparţinând clasei inhibitorilor competitivi de HMG- CoA reductază, cele două medicamente au rol principal hipolipemiant, hipocolesterolemiant, secundar având acţiune fibrinolitică (determină limitarea progresiei plăcii de aterom, scăzând riscul evenimentelor cardiovasculare), de stimulare a producţiei de oxid nitric(NO), rol antiinflamator şi antioxidant. Într-un recent studiu publicat în The Annals of Pharmacotherapy s-au studiat *prin metodă* comparativă efectele Atorvastatinului *vis à vis* de Simvastatin asupra parametrilor hemostazei. Au fost luaţi în studiu 61 pacienţi cu hipercolesterolemie primară, care nu prezenmtau maladii coronariene, trataţi cu Atorvastatin (10- 20mg/zi), sau Simvastatin (10-20mg/zi). Au fost urmăriţi parametri biochimici (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride), precum şi cei ai hemostazei (fibrinogen, numărătoare de trombocite, *timp de tromboplastină, timp de protrombină*), atât la debutul studiului cât şi la 4, 12, 24 săptămâni de tratament. Rezultatele studiului au arătat că ambele medicamente au condus la diminuarea nivelului LDL-colesterol şi la creşterea HDL-colesterol, dar Atorvastatinul a determinat o scădere semnificativ statistică mai mare a trigliceridelor, comparativ cu Simvastatinul. La ambele grupuri studiate s-a constatat scăderea numărului de trombocite şi a nivelului fibrinogenului plasmatic, precum şi alungirea timpului de protrombină, timpul de tromboplastină fiind alungit semnificativ doar după tratamentul cu Simvastatin. Concluzia studiului a fost că Atorvastatinul are efecte mai importante asupra bilanţului lipidic, în comparaţie cu Simvastatinul ale cărui efecte sunt predominante asupra hemostazei, observaţie clinico- biologică ce se cere confirmată de studii ulterioare (Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Bolaman Z. Hemostatic effects of Atorvastatin *versus* Simvastatin. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37, 4 : 478-484).

Magda Buhuş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

TRATAMENTUL SISTEMIC AL CANCERELOR COLO-RECTALE STANDARDELE ACTUALE ŞI PERSPECTIVE

L. Miron
Universitatea de Medicina şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Oncologie

SISTEMIC TREATMENT OF COLORECTAL CANCERS: ACTUAL STANDARDS AND PERSPECTIVES (Abstract): Adjuvant therapy has been shown to reduce recurrence and improve survival in patients with stage III colo-rectal cancer (CRC). However, the use of adjuvant therapy is still much debated in stage II disease. Fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA) are currently the standad adjuvant drug combination. The treatment of patients with metastatic colorectal cance has changed dramatically over the years. The more optimal use of 5-FU in assocaitin with FA, the new drugs such as irinotecan and oxaliplatin, and the oral fluoropyrimidines capecitabine and uracil/ tegafur(UFT) have contriuted to the incrased therapeutic option and to improved outcome of patients with metastatic CRC. It has been shown that combination therapy with 5-FU/FA and irinotecan or oxaliplatin is more active than 5-FU/ FA in the first line of advanced CRC. The oral fluoropyrimidines capecitabine and UFT/FA seem to have a comparable activity to intravenous bolus 5-FU/FA in the the first line treatment of metastaic CRC. New agents acting on novel targets are under development. Epidermal growth factors inhibitors, vascular endotelial growth inhibitors, and cyclo-oxygenase 2 inhibitors might play a role in the future in the treatment of CRC. **Key words**: COLO-RECTAL CANCER, CHEMOTHERAPY

Cancerul colo-rectal (CCR) reprezintă a doua mare neoplazie umană în termenii mortalităţii în Europa şi America de Nord. În întreaga lume sunt înregistrate, aproximativ 1 milion de cazuri noi şi 500.000 de decese anual prin CCR; incidenţa brută în Uniunea Europeana este de 53 iar mortalitatea este de 30 cazuri/100.000/an; în SUA au fost estimate 148.300 de cazuri noi şi 56.000 de decese prin CCR în anul 2002 (1).

Aproximativ 80% din pacienţii cu cancer de colon se prezintă cu boala localizată, totuşi în ciuda chirurgiei radicale, pacienţii păstrează o probabilitate crescută de recidivă şi de deces prin progresia bolii (2). Tratamentul CCR se bazează pe chirurgia radicală a tumorii dar, deşi majoritatea pacienţilor se prezintă în stadii chirurgicale numai un pacient din trei poate beneficia de o intervenţie chirurgicală cu pretenţie curativă, iar supravieţuirea la 5 ani este de 30% (3).

Prognosticul este favorabil când tumora este limitată la peretele colic (stadiul I, A în clasificarea Dukes sau A şi B_1 în clasificarea Astler şi Coller) devine incert când este atinsă seroasă (stadiul II, B-Dukes sau B2 - Astler şi Coller) şi este nefavorabil când există extensia ganglionară (stadiul III, Dukes C). Prognosticul depinde, de asemenea şi de alţi factori precum: starea generală, prezenţa simptomelor de gravitate (anemie, scădere ponderală etc.) prezenţa metastazelor (hepatice, pulmonare), valori crescute ale antigenului carcinoembrionic (ACE), LDH şi ale globulelor albe etc., apreciate la momentul diagnosticului (4).

Chimioterapia a fost utilizată în cancerele de colon încă de la sfârşitul anilor 1950, dar, timp de peste 40 de ani a fost considerată total ineficace în ameliorarea supravieţuirii. După 1990, studii efectuate după noile metodologii pe un număr mai mare de pacienţi au reuşit să demonstreze rolul chimioterapiei în CCR local-avansate şi metastatice (ca tratament de paliaţie) şi, mai cu seamă, în tratamentul adjuvant. Obiectivele acestor studii au fost demonstrarea efectului chimioterapiei asupra regresiunii tumorale (răspunsului tumoral, supravieţuirii globale şi a supravieţuirii fără simptome de boală) (1).

Tratamentul adjuvant

Tratmentul adjuvant chimioterapic se asociază tratamentului chirurgical radical în scopul combaterii micrometastazelor.

Tratamentul chimioterapic adjuvant în CCR a demonstrat reducerea ratelor de recidivă şi ameliorarea supravieţuirii. Tratamentul cel mai bine studiat actual este asocierea 5-Flouorouracil (5-FU) cu Acidul folinic (AF, Leucovorin), ca modulator. La începutul anilor 1990, asocierea 5-FU cu Levamisol (fenilimidazolă sintetică utilizată ca anti-helmintic) a fost considerată ca tratament standard în SUA; în studiile clinice asociaţia 5-FU / Levamisol a demonstrat o reducere cu 40% a recidivelor şi cu 33% a mortalitaţii (4).

Actual, asociaţia 5-FU/Levamisol şi-a pierdut interesul utilizării în terapia adjuvantă a cancerelor de colon odată cu demonstrarea eficacităţii asocierii 5-FU/ AF. Levamisol a fost larg înlocuit de AF în adjuvanţa şi este tot mai rar utilizat actual (3).

Trebuie administrat tratamentul adjuvant tuturor pacienţilor cu stadiul II de cancere de colon ?

În stadiul II CCR (Dukes B), tratamentul adjuvant este controversat şi nu este general acceptat. Datele disponibile actual nu indică un beneficiu clar a chimioterapiei adjuvante în acet stadiu de boală. Eforturile actuale se concentrează în identificarea pacienţilor cu cancere de colon în stadiul B2 cu risc crescut de recidivă.

Meta-analiza a patru studii randomizate, totalizând 1565 de pacienţi cu cancere de colon în stadiul II nu a comunicat nici un fel de diferenţe la 5 ani între pacienţii trataţi adjuvant (5-FU/AF) şi cei netrataţi (5).

Totuşi, un studiu danez recent întreprins de Needherlands Adjuvant Colorectal Cancer Project (NACCP) pe 468 pacienţi cu cancere colorectale în stadiul II randomizaţi să primească 12 cure de 5-FU/ Levamisol sau observaţie (fără tratament adjuvant) identifică o reducere cu 19% a riscului de deces la pacienţii cu CCR în stadiul II (5).

Care este rolul noilor citostatice în tratamentul adjuvant ?

Irinotecan, Oxaliplatin şi fluoropirimidinele orale sunt noi agenţi citostatici actual utilizaţi în tratamentul CCR metastatic. Interesul în utilizarea acestora în tratamentul adjuvant este crescut. În prima linie de tratament a CCR metastatic, Irinotecan plus 5-FU/AF a demonstrat o activitate superioară faţă de 5-FU/AF singur (2). Oxaliplatin plus 5-FU/AF a demonstrat o rată crescută de răspuns şi un interval mai lung până la progresia bolii faţă de 5-FU/AF singur. Pirimidinele orale fluorinate: Uracil şi Tegafur (UFT) şi Capecitabina au demonstrat ambele activitate similară cu administrarea parenterală a 5-FU/AF, cu un profil toxic mai favorabil în boala metastatică (3). Toţi aceşti agenţi au fost introduşi în studii clinice de tratament adjuvant comparativ cu 5-FU/AF singur. Până în prezent, nu există date preliminare despre eficacitatea Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabin sau UFT în tratamentul adjuvant, motiv pentru care încorporarea acestor agenţi în afara unui studiu clinic nu este recomandată.

Standardele actuale

Recomandarile actuale ale *European Society for Medical Oncology* (ESMO) stipulează:

- tratamentul adjuvant este recomandat pentru stadiile T2-4,N1-2,M0 (stadiul III, Dukes modificat C1-3) (2),
- tratamentul standard actual constă din: administrarea a 6 cicluri de 5-Fluorouracil, în bolus (425mg/m^2), + Acid folinic (*Leucovorin*), doză redusă (20mg/m^2) zilele 1-5 la 4 săptămâni
- chimioterapia adjuvantă timp de 6 luni în stadiul III (Dukes C) cu 5-FU şi AF reduce rata de recidivă (63% *vs.* 58%), ameliorează supravieţuirea absolută cu 10 - 15%, cu un beneficiu net de 8%
- valolarea chimioterapiei adjuvante în *stadiul II* (Dukes B) de cancer de colon, nu este încă certă; acest tratament poate fi rezonabil oferit pacienţilor cu caracteristici de *risc crescut* precum: *obstrucţia intestinală, perforaţia pertelui intestinal, aderenţa tumorală* (factori bine stabiliţi), *tumori puţin diferenţiate, cu invazie venoasă, limfatică, perineurală, cu valori crescute preoperator a AFP, tumori puţin diferenţiate, cu fracţie S crescută, cu instabilitate microsatelitică* prezentă (factori în curs de studiu).
- la pacienţii cu CCR în stadiul II, informaţi, cu *factori de risc prezenţi*, este rezonabil a se utiliza tratamentul adjuvant chimioterapic utilizat în stadiul III.
- administrarea de 5-FU+ AF timp de 6 luni este echivalentă cu administrarea timp de 12 luni
- nu există nici o diferenţă între administrarea în zilele 1-5, la 4-5 săptămâni, 6 cicluri, faţă de administrarea săptămânală, timp de 6 săptămâni la fiecare 8 săptămâni, 4 cicluri
- 5-FU + doze reduse de AF (20mg/m^2) sunt echivalente cu administrarea 5-FU + doze mari (200-500mg/m^2) de AF.
- Noile citostatice active în cancerele de colon avansate precum: Oxaliplatin, Irinotecan, Tegafur (UFT), Capecitabina sunt susceptibile să prezinte o valoare ca tratament adjuvant dar acest fapt este în curs de demonstrare în studiile clinice (7).

Tratamentul chimioterapic al formelor avansate de cancere colorectale

Pacienţii cu CCR metastatice, netrataţi prezintă o supravieţuire mediană de la 5 la 6 luni (1). Chimioterapia cancerului de colon a debutat cu introducerea în clinică a pirimidinelor fluorinate: 5-Fluorouracil şi varianta sa dezoxiribozidică: Fluoxiuridina (6). De la introducerea sa în clinică de către Heidelberger et al. (1957), 5- Fluorouracil (5-FU) rămâne de departe cel mai important citostatic în tratamentul CCR (1,2). Utilizat de peste 30 de ani în clinică, 5-FU rămâne încă agentul "cel mai activ" în monochimioterapie şi cel mai studiat în clinică.

Procentele de răspuns obiectiv al tumorilor de colon după monochimioterapia cu 5-FU raportate au fost de 30%, dar în mod real mult mai apropiate de 20% (cu extreme între 8 şi 85% - în numeroasele studii), cu durate medii de 4-6 luni fără o dovadă a prelungirii supravieţuirii (8).

Astăzi, sunt disponibile rezultatele finale ale mai multor studii mari, randomizate ce compară efectele asociaţiei 5-FU/ AF faţă de terapia cu 5-FU singur. Marea majoritate a acestora confirmă superioritatea asociaţiei 5-FU/AF faţă de 5-FU singur în termenii răspunsului obiectiv tumoral însă puţine dintre acestea relevă o îmbunătăţire a supravieţuirii.

O meta-analiză recentă, ce a inclus cea mai mare parte a studiilor randomizate confirmă creşterea semnificativă a procentelor de răspuns: duble prin asocierrea AF cu 5-FU în comparaţie cu 5-FU singur (23% *vs.* 11% P$<10^{-6}$), fără însă ameliorarea semnificativă a supravieţuirii.

Doza optimală de AF face, astăzi obiectul disputelor oncologice: marea majoritate a studiilor au utilizat iniţial doze mari de AF (200 - 500 mg/m^2/zi) dar două studii de la Mayo Clinic au obţinut rezultate similare cu o schemă ce utilizează doze scăzute de AF (protocolul Mayo-Moertel) (6). Indiscutabil, cele mai bune rezultate în termenii răspunsului tumoral, a calităţii vieţii pot fi obţinute cu acest regim, uşor de administrat şi mai puţin costisitor utilizat de grupul american North Central Cancer Treatment Group (NCCTG). Posibilitatea asocierii Metotrexatului în asociaţie cu 5-FU/ AF a condus la geneza unei administrări cronomodulate a acestora.

Modalitatea de administrare timp de 5 zile consecutiv cu doze scăzute de AF poate fi astăzi considerată ca regim de preferat şi datorită toxicităţii sale scăzute (mucozită în 33% din cazuri).

Noile tratamente în tratamentul de prima linie în cancerele colo-rectale avansate

Timp de peste 30 de ani, chimioterapia cancerului colo-rectal a reprezentat "scena unui singur citostatic: 5-Fluorouracil". Situaţia s-a schimbat esenţial datorită apariţiei unor noi citostatice active precum: Irinotecan, Oxaliplatin, Ralitrexed (Tomudex) şi a formelor orale de 5-FU (Capecitabina, UFT: asocierea de Tegafur şi Uracil) (8).

Irinotecan

Ca agent unic, Irinotecan a fost utilizat în variate doze şi protocoale. Cele mai frecvente scheme utilizate precum Irinotecan 350 mg/m^2, administrat odată la fiecare 3 săptămâni sau de 100-125mg/m^2 x 3 ori pe săptămână au determinat rate de răspuns de 24% şi respectiv de 29%. Două studii recente au demonstrat o activitate crescută a Irinotecan în asociaţie cu 5-FU/AF comparativ cu 5-FU/AF singur: rate crescute de răspuns (39% *vs.* 21%), un timp de progresie tumorală (7 *vs.* 4,3 luni) şi un timp de supravieţuire (14,8 vs. 12,6 luni) (3). De remarcat este faptul că ambele studii indică nu numai creşterea ratelor de răspuns, a timpului de progresie dar şi o ameliorare semnificativă a supravieţuirii. Datoriăa acestor date, asocierea chimioterapiei cu Irinotecan/ 5-FU/AF este privit actual ca o nouă referinţă în prima linie de tratament a cancerelor colo-rectale (9).

Oxalipaltin

Oxaliplatin este un alt citostatic ce induce rate de răspuns de 21% la pacienţii nertrataţi anterior. În asociaţie cu 5-FU/ AF administrat ca tratament cronomodulat sau ca perfuzie convenţională, Oxaliplatin a demonstrat o activitate antitumorală crescută. Două studii randomizate au demonstrat că asocierea Oxaliplatin la 5-FU/AF determină rate crescute de răspuns (53% vs. 16%), un timp de progresie tumorală mai crescut (8,7 luni vs. 6,1 luni), dar nici o diferenţă în supravieţuirea generală (19,4 luni vs. 19,9 luni) (2). Din experienţa actuală cu asocierea de Oxaliplatin cu 5-FU/ AF în prima linie de tratament determină o creştere a ratelor de răspuns şi a timpului de progresie tumorală şi deci un tratament valabil pentru pacienţii cu CCR (10).

Ca tratament de linia II-a, Oxaliplatin în asociaţie cu 5-FU şi AF a demonstrat rezultate promiţătoare în două studii recente cu număr redus de pacienţi (4).

Studiile privind asocierea 5-FU/AF cu Irinotecan sau Oxaliplatin au demonstrat o activitate mai crescută faţă de 5-FU/AF la pacienţii cu CCR avansate. Două studii randomizate au demonstrat o activitate mai crescută, un timp mai lung până la progresia bolii şi o prelungire a supravieţuirii mediane la pacienţii trataţi cu 5-FU/FA/ Irinotecan comparativ cu pacienţii trataţi numai cu 5-FU/AF. Ratele de răspuns şi timpul de progresie a bolii sunt de asemenea mai crescute la pacienţii care au primit 5-FU/AF/ Oxaliplatin comparativ cu pacienţii trataţi cu 5-FU/AF singur. Supravieţuirea mediană la pacienţii ce au primit 5-FU/AF/ Oxaliplatin a fost similară cu aceea obţinută cu 5-FU/AF singur. Recent, Oxaliplatin în asociaţie cu Capecitabina a demonstrat rezultate promiţătoare în studiile de faza II în tratamentul de prima linie a CCR avansate (13).

Fluuoropirimidinele orale

Au fost dezvoltate şi citostatice orale la fel de active ca fluoropirimidinele intravenoase: Uracil/Tegafur (UFT), Eniluracilul şi Capecitabina (Xeloda).

UFT şi Capecitabina sunt doi noi agenţi ce aparţin grupului de prodrog 5-FU cu administrare orală ce sunt convertite la 5-FU. Acestea sunt administrate timp de săptămâni şi mimează perfuzia continuă de 5-FU. În studiile de fază I, atât Capecitabina şi UFT asociat cu AF induce răspunsuri obiective similare cu administrare standard în bolus a asociaţiei 5-FU/ AF (2).

Uracilul este o asociaţie de Uracil şi Tegafur într-un raport molar fix 4 : 1. Uracilul este un substat normal pentru dihidropirimidin-dehidrogenază şi blochează competitiv activitatea enzimei, permiţând absorţia Tegafurului, activ în concentraţiile plasmatice ale 5-FU. UFT este obişnuit administrat cu AF *per os* (3).

Capecitabina

Capecitabina (Xeloda) este un fluoropirimidina carbamat, precursor al 5-FU ce poate fi absorbită prin mucoasa intestinală şi este convertită la 5-FU prin trei etape enzimatice. Şase studii mari randomizate au demonstrat acţiunea similară a Capecitabinei în CCR avansate cu administrarea intra-venoasă, *in bolus* a 5-FU/AF.

În două studii randomizate cu peste 600 de pacienţi în fiecare grup comparând Capecitabina cu administrare in bolus de 5-FU/AF. Capecitabina a indus 27% şi 23% rate de răspuns obiectiv, faţă de asocierea 5-FU/AF cu rate de răspuns de 18% şi respectiv 15,3%. Timpul de progresie tumorală (circa de 5 luni) şi de supravieţuire (13 luni) au fost similare pentru cele două protocoale (8).

Fluoropirimidinele orale prezintă avantaje faţă de 5-FU/AF intravenos în termenii toxicitaţii, calitaţii vieţii Studii de faza I şi II compara în prezent asocierea Capecitabinei sau UFT/AF cu Irinotecan sau Oxaliplatin.

200 de pacienţi au fost randomizaţi în două studii cu UFT şi AF *versus* in bolus 5-FU/ AF. Nu au fost observate diferenţe în ratele de răspuns obiectiv (12% şi 11% pentru UFT+FA ; 15% şi 9% pentru 5-FU/ AF) şi un timp de progresie (de circa 3,5 luni) (4).

Este prea devreme pentru a şti dacă fluoropirimidinele orale sunt capabile să înlocuiască 5-FU/AF intravenos în asociaţie cu Irinotecan sau Oxaliplatin. European Organisation for Reserch and Treatment of Cancer (EORTC) încearcă să răspunda la această întrebare printr-un studiu randomizat.

Standardele actuale de tratament a cancerelor colo-rectale avansate

În 2002, European Society for Medical Oncology a publicat recomandările de tratament a cancerelor colo-rectale avansate. Acestea reprezinta un ghid minim de tratament standard (a pacienţilor în afara unor studii clinice bine fundamentate) (7).

- Chirurgia trebuie considerată pentru metastazele unice limitate la ficat sau pulmonare în cancerele colo-rectale
- Prima linie de chimioterapie paliativă trebuie administrată precoce şi constă din 5-FU în diferite asociaţii şi scheme (ex. proptocoale cu perfuzii continuui)
- Cele mai frecvente asociaţii includ 5-FU 425mg/m^2+AF (doza mică : 20mg/m^2) zilele 1-5, la 4 săptămâni ; asociaţiile cu Irinotecan vor fi considerate.
- Chimioterapia loco-regională va fi considerată numai pentru metastazele hepatice
- Chimioterapia de linia II-a (Oxaliplatin sau Irinotecan) trebuie considerată pentru pacienţii selectaţi dintre cei cu *status* bun de performanţă.
- Chimioterapia cu 5-Fluorouracil (5-FU) în cancerele colo-rectale avansate determină rate răspuns de la 20 la 25% şi supravieţuire mediană de la 8 la 12 luni ;

modularea 5-FU cu AF în asociaţiile (Mayo, Machover, deGramont, Ardalan) determină rezultate asemănătoare în termenii răspunsului şi supravieţuirii.

Chimioterapia este indicată în funcţie de natura tumorii, statusul de performanţă, vârsta şi preferinţele pacientului ; iniţierea tratamentului dupa apariţia simptomelor face prognosticul şi mai nefavorabil ! Răspunsul trebuie evaluat după un interval scurt de timp, cel mult după 8-14 săptămâni de la debutul terapiei.

Asocierea 5–FU cu noii agenţi citostatici (Irinotecan, Oxaliplatin, UFT, Raltitrexed) conduce la rate de răspuns mai crescute, dar fără dovada certă a ameliorării supravieţuirii ; toxicitatea secundară este considerabilă şi poate compromite scopul paliativ al tratamentului (7).

Asocierea 5-FU+AF+Irinotecan determină rate de răspuns de 35-45%, o supravieţuire fara progresie de 7 luni şi a probat o ameliorare a supravieţuirii general (numai în studiile de faza II) cu preţul unei toxicităţi severe (diaree gr. IV şi neutropenie) (3).

Noii agenţi cu acţiunea asupra a noi ţinte

Mai mulţi agenţi au fost studiaţi în studii precline precoce. Se speră ca aceste molecule acţionând asupra unor noi ţinte ar juca un rol important în tratamentul viitor al CCR. Exemple de agenţi cu ţinte noi în cancerele colo-rectale sunt : factorul epidermal de creştere (*Epidermal Growth Factor*-EGF), factorul endotelial de creştere (*Vascular Endotelial Growth Factor*-VEGF) şi inhibitorii de ciclooxigenaza 2 (3).

EGF este un inhibitor important a semnalelor ce promoveaza mitogeneza, invazia şi angiogeneza. Inhibitorul receptorului EGF este un anticorp monoclonal C225 (Cetuximab) şi inhibitorul receptorului tirozinkinazic al EGF numit ZD1839. Activitatea Cetuximab a fost demonstrata într-un studiu de faza II pe 121 de pacienţi cu CCR metastatice refractare la tratamentul cu Irinotecan ; s-au obţinut rate de răspuns de 22% prin asocierea Cetuximab la Irinotecan.

Edrecolomab este un anticorp monoclonal anti-antigenul tumoral Ep-CAM (cunoscut şi ca 17-1A). Într-un studiu german, comparând monoterapia cu Edrecolomab cu observarea simpla la 189 pacienţi cu CCR în stadii III, se determina o supravieţuire generală şi o supravieţuire fără boală (DSF) mai lungă (11).

Un important mediator implicat în angiogeneza este şi factorul de creştere al endoteliocitelor (VEGF). Creşterea expresiei VEGF a fost asociată cu o creştere a incidenţei metastazelor hepatice. Inhibitorii de VEGF sunt în curs de studiu prin asocierea unui anticorp monoclonal care vizează blocarea receptorului tirozinkinazic al VEGF. Un prim studiu randomizat de faza II cu 5-FU/AF cu/fără anticorpul monoclonal anti-VEGF sugerează ca anticorpul anti-VEGF face mai activa asocierea 5-FU/FA. Studiile randomizate cu 5-FU/AF *versus* 5-FU/AF plus Semxanib (SU5416) şi 5-FU/AF/ Irinotecan *versus* 5-FU/AF/ Irinotecan plus Semxanib a fost recent oprit (8).

Markerii moleculari

Cercetari susţinute în ultimele decade au condus la creşterea spectaculoasa a nivelului de înţelegere a mecanismelor moleculare ale cancerelor şi a raspunsului la tratament.

Selecţia pacienţilor responsivi la anumite tipuri de tratament a CCR este importanta în strategia CCR. Selecţia adecvata bazată pe factorii clinici prognostici dar şi pe cei moleculari a devenit foarte importanta. Se aşteapta ca anumiţi markeri moleculari precum : instbilitatea microsatelitica, măsurarea nivelului expresiei genice intratumorale a activitatăţii *timidilat sintetazei* (TS) şi *dihidropirimidin dehidrogenazei* pentru Fluorouracil, mutaţiile la nivelul *p53* sau a genei DCC, a genei ERCC1 pentru chimiorezistenţa la Cisplatin şi Oxaliplatin ar putea juca un rol foarte important ca factor predictiv pentru rezultatele tratamentului şi/sau ca factor prognostic. Instabilitatea microsateliţilor a fost corelată cu unele rezultate în CCR. Pierdererea heterozigozităţii cromozomului 18q s-a dovedit a fi un indicator de prognostiv nefavorabil. Studiile actuale sugerează o mai mare complexitate a factorilor moleculari multipli, în relaţie cu microsateliţii alelelor 18q sau a mutaţiilor genei pentru tipul II de receptor pentru factorul de transformare beta a creşterii (TGFß) în tumorile cu nivele crescute de instabilitate a microsateliţilor. Aceste tentative şi altele sugerează că analiza moleculară a tumorilor ar conduce la o individualizare mai raţională a terapiei CCR (12).

Aceste etape- cheie ar contribui la creşterea posibilităţilor terapeutice sau la optimizarea celor existente în tratamentul pacienţilor cu cancere colo-rectale metastatice. Pacienţi cu factori de risc scăzuţi ar putea fi scutiţi de tratamentele agresive, în timp ce la pacienţii cu risc semnificativ de recidivă s-ar putea selecta o terapie cu mai mari şanase de succes şi o toxicitate mai scăzută.

BIBLIOGRAFIE

1. Skibber JM, Minsky BD, Hohh PM. Cancer of the colon and of the rectum. In : DeVita VT Jr., editor. *Cancer : principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia : Lippincott Williams Wilkins 2001, 1216-1319.
2. Clinical Investigator Update Meeting on Gastrointestinal Cancer. 20 April, 2002, Cagliari, Sardinia Italy. *Ann Oncol* 2003, 14 ; Supp 2 : ii1- ii55.
3. Chau I, Cunningham D. Adjuvant chemotherapy in colon cancer : state of the art. In : Perry MC, editor, *American Society of Clinical Oncology Educational Book, 38th Annual Meeting*, Alexandria VA : Am Soc Clin Oncol 2002 : 228-239.
4. Saltz LB. Adjuvant therapy of colon cancer. In Pery CM, editor, *American Society of Clinical Oncology Educational Book 39th Annual Meeting*, Alexandria VA : Am Soc Clin Oncol 2003 : 489-497.
5. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer : Improven survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 1437- 1443
6. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. N Engl J Med 1994 ; 330, 16 : 1136-1142.
7. ESMO Minimum Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up of colo-rectal cancer. *Ann Oncol* 2003 ; 14, 7 : 1006-1008
8. Custem EV, Chris Verslype. Integration of new cytotoxic agents in the management of advanced colo-rectal cancer : where are we now and where do you go ? In : Pery C (editor) *American Society Clinical Oncology Educational Book 38 th Annual Meeting* , Alexandria VA : Am Soc Clin Oncol 2002 : 440-247
9. Conti JA, Kemeny NE, Saltz LB et al. Irinotecan is an active agent in untreated patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996 ; 14(3) : 709-715
10. Bleiberg H, de Gramont A. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil : clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998 ; 25, Suppl 2 : 32-39.
11. Riethmuller G, Holtz E, Schlimok G et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' colorectal cancer : Seven -year oucome of a multicenter randomised trial. *J Clin Oncol* 1998 ; 18 : 1788-1794.
12. McLeoad HL, Murray GI. Tumor markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 191-203
13. Zeuli M, Nardoni C, Pino MS et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003 ; 14 : 1378-1382.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ŞI CLINICE ALE HEPATITEI ACUTE B ÎN ULTIMUL DECENIU

Doina Mihalache, Alla Vâţă, Carmen Corcaci, M. Hurmuzache, Roxana Scurtu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Boli infecţioase

EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF ACUTE B HEPATITIS IN THE PAST DECADE (Abstract) : To study the clinical and epidemiological aspects of acute B hepatitis during the last 11 years. We retrospectively studied 1712 patient files, admitted in the Department of Infectious Diseases Iaşi, with acute B hepatitis between 1992 - 2002. The majority of the patients (69%) had an urban origin. Teenagers and young adults were predominantly affected (59% had between 15 and 34 years). A point of entry of the pathogen was identified only in 20% of the patients. The mean incubation period was 4 month. 24% of the patients had a prolonged form of the disease (over 30 days of jaundice). A fulminant evolution was noted in 1.2% of cases. Extrahepatic involvement was described in 25% of the patients. The global mortality was 1.15%. The number of patients with acute B hepatitis decreased by half during the last 11 years. **Key words** : ACUTE HEPATITIS B, CLINICAL MANIFESTATIONS, EVOLUTION

Hepatita virală acută B este ubiquitară, însă prevalenţa ei variază în funcţie de regiune. Este o problemă majoră de sănătate publică în întreaga lume, fiind un indicator „santinelă" al standardului socio-economic şi igienico-cultural al unei zone geografice.

MATERIAL ŞI METODĂ

Au fost studiate retrospectiv foile de observaţie ale bolnavilor cu hepatită acută cu virus B internaţi în Clinica de Boli Infecţioase Iaşi în perioada 1992 - 2002 ; simptomele şi evoluţia bolii la pacienţii internaţi în anii 1998 - 2002 au oferit datele pentru conturarea aspectelor clinice actuale ale bolii.

În funcţie de durata icterului au fost considerate forme clinice

- abortive : icter sub 14 zile
- medii : icter între 15 şi 30 de zile
- prelungite : icter peste 30 de zile

Severitatea bolii a fost apreciată în funcţie de :

- tabloul clinic (intensitatea simptomelor şi semnelor clinice)
- date paraclinice (teste de citoliză hepatică, electroforeza proteinelor serice, scăderea IQ)

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Între ianuarie 1992 şi decembrie 2002 au fost spitalizaţi 1712 pacienţi cu HAB, dintre care 30.3% au avut vârste sub 14 ani.

Dacă până la mijlocul anilor 80, incidenţa hepatitei acute B în SE Europei a crescut simţitor (1), după 1990, în România, aceasta a înregistrat o scădere continuă. Acest fapt este confirmat şi de studiul de faţă, observându-se înjumătăţirea numărului de cazuri internate pe parcursul perioadei studiate (fig. 1).

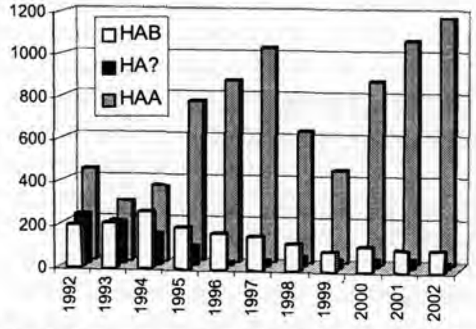


Fig. 1. Evoluţia numărului de hepatite spitalizate în cursul ultimilor 11 ani

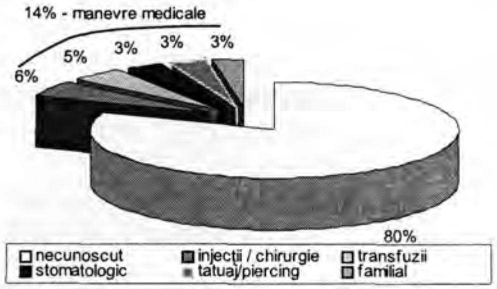


Fig. 2. Modul de transmitere al infecţiei

Ponderea HAB din totalul hepatitelor acute a reprezentat 19.3%, o cifră uşor mai scăzută decât cea raportată de Golea şi colab (2) (20 - 32%) în 1997 sau de Stănescu (3) (33%) în 2001.

Ca şi alţi autori (1,4,5) am remarcat o uşoară predominanţă a sexului masculin.

Şasezecişinouă la sută dintre pacienţi au provenit din mediul urban.

În perioada studiată, ca şi în alte publicaţii din ţară şi din străinătate (6,7,2) numărul internărilor pentru HAB nu a prezentat variaţii, acesta menţinându-se aproape constant pe tot parcursul anului.

Ca repartiţie pe grupe de vârstă se confirmă faptul că HAB icterigenă este mai frecventă la adultul tânăr, spre deosebire de HAA care este mai frecventă la copil. Vârsta medie a pacienţilor s-a menţinut relativ constantă în perioada studiată, fiind de 21.4 ani. Cincizeci şi nouă la sută din cazuri au avut vârste între 15 şi 34 de ani.

După 1995, se remarcă o scădere semnificativă a numărului pacienţilor, copii cu vârste cuprinse între 1 şi 14 ani. Fenomenul ar putea fi explicat prin asocierea a patru factori: reducerea populaţiei infantile (scăderea natalităţii), utilizarea seringilor de unică folosire, vaccinarea nou-născuţilor antihepatită B sau scăderea numărului formelor icterice de boală la această vârstă, ca urmare a vaccinării.

Modul de transmitere al infecţiei a rămas necunoscut în 80% din cazuri. Am remarcat că manevrele medicale reprezintă încă o modalitate frecventă de transmitere a virusului, reprezentând cumulat 14% din totalul cazurilor (fig. 2).

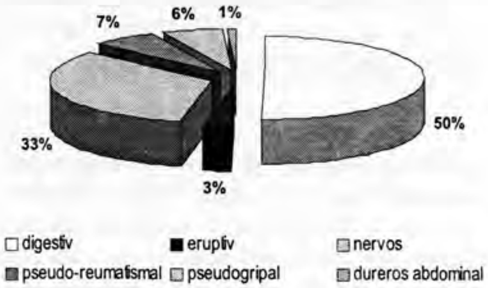


Fig. 3. Repartiţia procentuală a cazurilor în funcţie de sindroamele de debut ale bolii

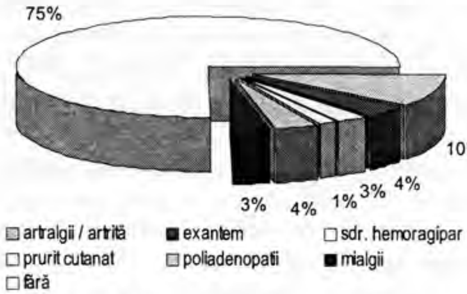


Fig. 4. Manifestări extrahepatice în hepatita acută B

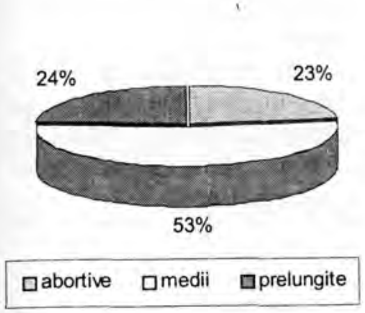


Fig. 5. Forme clinice în funcţie de durata perioadei de stare

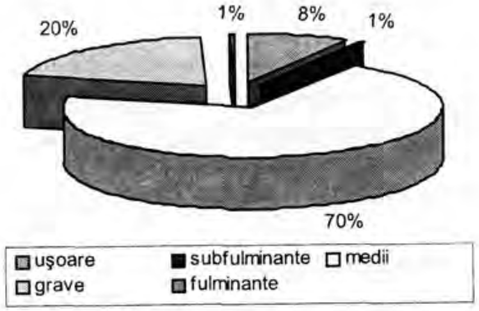


Fig. 6. Forme clinice în funcţie de severitate

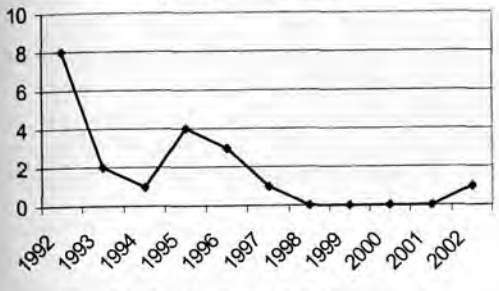


Fig. 7. Numărul anual de decese prin hepatita acută B

La cazurile cu moment infectant identificat (20%), perioada de incubaţie a variat între 23 de zile şi 12 luni, cu o medie de 4 luni.

În cadrul simptomatologiei de debut se remarcă o predominanţă a manifestărilor de tip digestiv, fapt care vine uşor în contradicţie cu datele din literatură care acordă în HAB primul loc manifestărilor de tip neuro-vegetativ (1,5,2) (fig. 3).

Manifestări extrahepatice au apărut la 25% dintre pacienţi. Acestea au precedat icterul sau au apărut după instalarea acestuia. Majoritare au fost manifestările articulare (artralgii sau artrite) (fig. 4).

Din totalul internărilor 95% din cazuri au prezentat icter sclero-tegumentar. Cu certitudine, un număr mare de cazuri anicterice de HAB din teritoriu rămân nediagnosticate.

În funcţie de durata perioadei de stare, majoritatea cazurilor (53%) au fost forme medii de boală (14-30 de zile). În 24% din cazuri s-a remarcat o evoluţie prelungită de peste 30 de zile; 23% au fost forme abortive (fig. 5).

În raport cu intensitatea manifestărilor clinico-paraclinice, majoritatea pacienţilor (70%) au avut forme medii de boală, formele grave reprezentând 22% din total, iar cele uşoare 8%.

Formele fulminante au avut o incidenţă de 1,2% din cazuri şi o mortalitate de 76%, cifre care se apropie de datele existente în literatură. (8,9,10) (fig. 6).

Mortalitatea globală a fost de 1,16%. Numărul de decese a scăzut în ultimii ani. Faţă de primul cincinal, când s-a înregistrat o mortalitate de 1,6%, în ultimii 5 ani aceasta a fost de doar 0,29% (fig. 7).

CONCLUZII

- internările pentru HAB au scăzut în ultimul deceniu; numărul de internări înjumătăţindu-se;
- repartiţia pacienţilor în funcţie de sex este relativ echilibrată (B/F =1.29);
- majoritatea cazurilor au provenit din mediul urban (69%);
- cei mai afectaţi sunt adolescenţii şi adulţii tineri (15 - 34 de ani) - 59% din cazuri; după 1995 se remarcă o scădere semnificativă a internărilor copiilor 1-14 ani;
- modul de transmitere al virusului a putut fi identificat în doar 20% din cazuri (incubaţia medie 4 luni);
- în perioada preicterică, manifestările

de tip digestiv au fost în prim plan la 50% dintre pacienţi ;

- manifestări extrahepatice s-au descris la 25% dintre pacienţi (cele mai frecvente la nivel articular) ;
- majoritatea pacienţilor (70%) au avut forme medii de boală ;
- formele prelungite de boală reprezintă 24% din total ;
- formele fulminante au avut o incidenţă de 1,2% ;
- numărul deceselor a scăzut în ultimii ani (între 1998 - 2001 nici un deces). Mortalitatea globală 1,15%.

BIBLIOGRAFIE

1. Chiotan M. *Boli infecţioase*. Bucureşti : Ed. Naţional, 1999, 325-373.
2. Golea C, Dănilă M, Sabău M. Structura etiologică a hepatitelor virale acute. *Rev Med Farm* 1997 ; 43 : 76-80.
3. Stănescu D. Etiologia şi modalităţile evolutive ale hepatitelor acute virale la copil. *Rev Rom B Infect* 2001 ; 2 : 155-158.
4. Robinson WS. Hepatitis B virus and Hepatitis D virus. In : *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Mandell, Bennett, Dolin editors. 2000, 1652-1685.
5. Voiculescu M. *Hepatita virală*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1977.
6. Ivan A. *Tratat de epidemiologie a bolilor transmisibile*. Iaşi : Ed. Polirom, 2002, 269-284.
7. Rebedea I. Hepatite acute virale. In : *Boli infecţioase*. Rebedea I editor, Bucureşti : Ed. Medicală, 2000, 280 - 294.
8. Ceauşu E. Hepatite acute virale. In : *Tratat de pediatrie*. Ciofu E, Ciofu C editors. Bucureşti : Ed. Medicală, 1999, 1532 - 1540.
9. Chiotan M. Hepatitele acute virale. In : *Medicină internă*. vol. III. Gherasim L editor. Bucureşti : Ed. Medicală, 1999, 725-765.
10. Chiotan M, Aramă V, Hristea A. Hepatitele acute virale. In : *Ghid Colegiul Medicilor*, 2002, vol II, 1-30.

NOUTĂŢI

REFLUXUL VEZICOURETERAL - COMPARAŢIE ÎNTRE UROSONOGRAFIE ŞI CISTOGRAFIA RADIONUCLEARĂ

Autorii fac o comparaţie între urosonografia micţională Doppler color cu amplificare de contrast (VUS) şi cistografia radionucleară micţională directă (DRVC) pentru a determina utilitatea ultrasonografiei (US) în depistarea şi stabilirea gradului de reflux vezicoureteral (VUR). Cele două tehnici au fost folosite simultan la un grup de 64 copii pentru evaluarea VUR. DRVC a identificat VUR în 54/128 unităţi ureterorenale, iar VUS a confirmat VUR în 44 din acestea (81%). DRVC nu a confirmat VUR numai în 2 cazuri (specificitate 97%). Zece unităţi ureterorenale cu VUR minimal gr I nu au fost identificate prin VUS. Pentru identificarea gr II şi III de reflux, senzitivitatea VUS este de 100%. Zece unităţi cu VUR gr I la DRVC au prezentat gr II la VUS. Unsprezece unităţi cu gr II de reflux la DRVC au prezentat gr III la VUR. În concluzie, VUS cu amplificare de contrast este o metodă de diagnostic utilă pentru diagnosticarea VUR la copii. Date prezentate au sugerat o mai mare acurateţe a diagnosticului urosonografic , comparativ cu cistografia radionucleară pentru determianrea gradului de VUR ; aceasta ar putea avea implicaţii asupra conduitei terapeutice la copii cu VUR (Ascenti G, Zimbaro G, Mazziotti S, Chimenz R, Baldari S, Fede C. Vesicoureteral reflux : comparison between urosonography and radionuclide cystography. *Ped Nephrol* 2003 ; 18 (8) : 768-771).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

ENCEFALITE ACUTE VIRALE. EXPERIENŢA CLINICII DE BOLI INFECŢIOASE IAŞI ÎN PERIOADA IANUARIE 2000 - MARTIE 2003

Carmen Manciuc[1], Alla Vâţă[1], Elena Duca[2], Carmen Dorobăţ[1], Roxana Scurtu[1], V. Luca[1]
Universitate de Medicină şi Farmacie"Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Boli Infecţioase
2 Direcţia de Sănătate Publică Iaşi

ACUTE VIRAL ENCEPHALITIS - THE EXPERIENCE OF THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL IAŞI BETWEEN JANUARY 2000 - MARCH 2003(Abstract) : We analyzed the patients files suffered from acute viral encephalitis in 39 months period : January 2000 – march 2003. According to our data there was a total of 33 patients ; one of them died. The most involved patients were male and of the 8-14 year group of age ; for the first three month in 2003 were admitted 11 patients. Coma and seizures were the most frequent clinical signs. LCR had the usual abnormalities for the above mentioned disease ; the treatment was mainly performed with corticosteroides ; 28 cases were admitted more than 8 days period. The evolution of the clinical status was satisfactory for all 32 patients. **Key words** : ENCEPHALITIS, ENTEROVIRUSES, COMA, CORTCOSTEROIDES

Encefalitele acute virale sunt manifestări relativ rar întilnite în zona noastră fiind mai ales legate de infecţii ale sistemului nervos central cu enterovirusuri (1,2), complicând uneori evoluţia meningitei acute virale. Mai rar, tabloul general este dominat doar de semnele clinice de encefalită în prezenţa sau nu a meningitei(3,4).

La nivel global enterovirusurile sunt implicate doar în 10-20% din cazurile de encefalite, ponderea constituind-o arbovirusurile şi virusul herpes simplex (5). Dintre enterovirusuri au fost raportate ca mai des implicate Coxackie A9, B2, B5 şi ECHO6 şi 9, prin izolarea virusului din creier sau LCR sau serologic (6,7).

Cel mai adesea sunt afectaţi copiii şi adulţii tineri, manifestările clinice fiind reprezentate de febră, la care se adaugă tulburări de comportament şi personalitate, somnolenţă, pareze de nervi cranieni, comă, convulsii, sugerînd afectarea encefalului în totalitate şi mai putin encefalite focale. Pacienţii cu encefalite localizate pot prezenta fasiculaţii segmentare, coree, ataxie cerebeloasă, etc.

Pleiocitoza în LCR este cel mai adesea de ordinul zecilor, cu o creştere a albuminorahiei de câteva ori valoarea normală, deşi există posililitatea unor relaţii normale în prezenţa unui sindrom encefalitic sever. Tulburările EEG reflectă extensia şi severitatea implicării cerebrale(6).

Majoritatea pacienţilor cu encefalite acute virale recuperează complet, sechelele neurologice sunt rare ca şi decesele.

MATERIAL ŞI METODĂ

Ne-am propus prezentarea experienţei Clinicii de Boli Infecţioase Iaşi pe o perioadă de 39 de luni, în ce priveste diagnosticul şi tratamentul encefalitelor acute virale. Am studiat retrospectiv foile de observaţie ale pacienţilor internaţi în perioada mentionată şi am interpretat statistic rezultatele acestei analize.

In perioada mai sus mentionata în clinica noastra au fost spitalizati 33 de pacienti cu encefalită acută virală, înregistrîndu-se un deces, ceea ce reprezinta o mortalitate de 3,03%.

Din cele 32 cazuri externate vindecat-ameliorat, sexul masculin este mai bine reprezentat, depăşind cu două cazuri sexul feminin, iar grupele de vârsta ale copilariei constituie majoritatea, cu 21 cazuri pâna la vârsta de 14 ani (65, 63%) (fig. 1 ,2).

La grupa de vârsta a sugarului s-au înregistrat 3 cazuri, extremele de vârsta fiind 4 luni şi 69 de ani.Cele mai multe cazuri au fost la vârsta primei şcolarităţi - 8-14 ani, cu 10 cazuri - aproximativ o treime din total.

Datele noastre concordă cu cele din literatură, demonstrând că şi în zona noastră encefalita acută virală este o boală a copilăriei şi a adultului tânăr, peste vârsta de 45 ani înregistrându-se un procent mic de cazuri - 9,37%.

Analizând repartiţia pe ani calendaristici se observă că dacă în anul 2000 numărul total de cazuri a fost de 4, acesta a crescut progresiv în fiecare an, la 7 şi respectiv 10 pentru 2001 şi 2002, ca în primele trei luni ale anului 2003 să se înregistreze o cifra record de 12 cazuri, din care un pacient a decedat. Aceste cifre fac dovada circulaţiei mai active a serotipurilor de enterovirusuri implicate în encefalitele acute pentru zona noastră şi sunt un semnal de alarmă pentru controlul epidemiologic şi eventuala apariţie în zona Iaşi a unor izbucniri epidemice în comunităţile şcolare şi preşcolare pentru anul 2003.

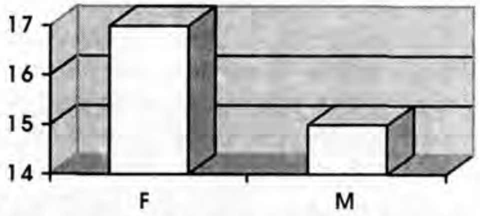


Fig. 1. Repartiţia pacienţilor în funcţie de sex

Boala a debutat cel mai adesea cu convulsii şi tulburări de personalitate şi comportament, cefalee şi comă de diverse grade, la care se adauga în 5 cazuri tulburări de mers şi în câte un caz diplopia şi erupţia.

Coma, convulsiile generalizate, tulburările de comportament sunt expresia afectării globale encefalice, dar pentru 4 dintre pacienţi afectarea a fost dominant cerebeloasă, pe primul plan situându-se ataxia cerebeloasă. Durata comei a variat între 2 şi 5 zile, cu tendinţă de superficializare sub terapia instituită.

Lichidul cefalorahidian a fost clar în toate cazurile, iar pleiocitoza a fost de maximum195 elemente/mmc şi absenţa reacţiei meningeene în 11 cazuri, cu o albuminorahie normală în 19 cazuri şi cu un maximum de 2,8g/l.

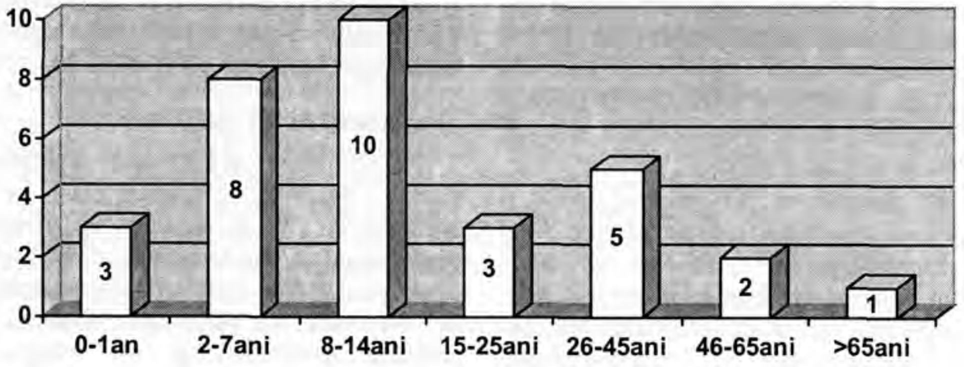


Fig. 2. Repartiţia pe grupe de vârstă

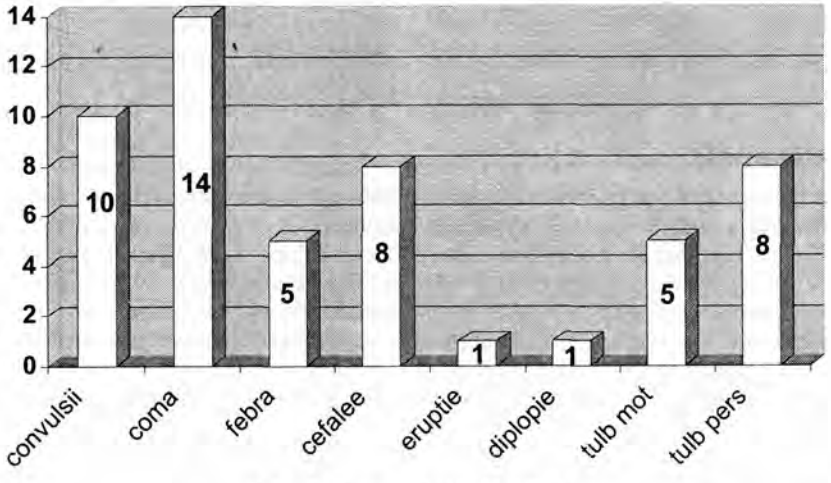


Fig. 3. Semne clinice la debut

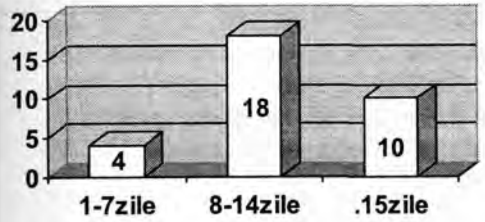


Fig. 4. Număr zile de spitalizare

La 8 pacienţi s-a realizat examen computer-tomografic cerebral care a fost normal în 3 cazuri şi a evidenţiat edem cerebral difuz (4 cazuri) sau localizat la nivelul trunchiului cerebral şi respectiv în lobul temporal stâng în câte un caz.

Terapia s-a realizat în principal cu dexametazonă în 17 cazuri, pe o durată cuprinsă între 2 şi 14 zile, aciclovir în 5 cazuri pe o durata între 7-14 zile, prednison-7 cazuri, între 2 şi 14 zile, isoprinosina -2 cazuri, între 4 şi 14 zile şi 2 cazuri cu antiinflamatorii nesteroidiene ; la aceasta s-a adăugat vitaminoterapie pentru toţi pacienţii.

Pacientul decedat a fost un copil în vârsta de 12 ani, de sex masculin, internat în februarie 2003, pentru convulsii, coma cu scor Glasgow 5, erupţie maculo-papuloasă dominant pe faţa anterioară a toracelui, cu LCR clar şi absenţa reacţiei inflamatorii, cu albuminorahie normală. S-a instituit terapie cu dexametazonă şi aciclovir şi de susţinere a funcţiilor vitale, dar decesul survine în a treia zi de spitalizare.

Marea majoritate a pacienţilor au necesitat mai mult de 8 zile de spitalizare-87,5% şi 10 (31,25%) pacienţi peste 15 zile de internare, aceasta constituind o dovadă în plus a gravităţii bolii şi a perioadei relativ lungi de recuperare imediată a unei afecţiuni cu risc vital major. Indicaţia la externare a fost pentru toate cazurile de revenire la control clinic general şi neurologic, continuarea vitaminoterapiei şi a unei alimentaţii echilibrate.

CONCLUZII

Encefalita acută virală este o entitate clinico-biologică din ce în ce mai frecventă în patologia infecţioasa, în ultimile luni ale anului 2003 pentru arealul nostru, cu o incidenţa în creştere faţă de anii anteriori. Afectând o grupă de vârsta vulnerabilă, a copilului şi adultului tînăr, materialul prezentat se doreşte un semnal de alarmă pentru medicii de familie şi medicina şcolară, pentru mărirea cotei de atenţie şi sensibilizarea faţă de o patologie ce se poate constitui în microfocare epidemice şi nu numai, ca epidemia de meningită acută virală din vara anului 1999. Pentru suspiciunea de boală este indicat consultul de urgenţă la specialistul infecţionist şi orientarea pacienţilor în serviciile de specialitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Gilbert GL, Dickeson KE, Waters MJ et al. Outbreak of enterovirus 71 infection in Victoria, Australia with a high incidence of neurologic involvment. *Pediatr Infect Dis J* 1988 ; 7 : 484-488.
2. Grist N, Bell EJ, Reid D. The epidemiology of enteroviruses. *Scott Med J* 1975 ; 20 : 27-29.
3. Klapper PE, Bailey AS,Longson M et al. Meningo-encephalitis caused by coxackievirus group B type 2 ; diagnosis confirmed by measuring intratechal antibody. *J Infection* 1984 ; 8 : 227-231.
4. Kuzushima M. Clinical manifestations of primary herpes simplex virus type 1 infection in a closed community. *Pediatrics* 1991 ; 87 : 152-158.
5. Mandell G, Douglas G, Bennett J. *Principles and practice of infectious diseases*. IIIrd ed., Churchill-Livingstone 1996; 150: 1367-1381.
6. Morens DM. Enteroviral disease in early infancy. *J Pediatr* 1978 ; 8 : 203-231.
7. Seigneriun JM, Morand P. *Virologie moleculaire medicale*. Paris : Lavoisier, 1997

NOUTĂŢI

EFECTUL EPLERENONE, UN BLOCANT SELECTIV DE ALDOSTERON, LA PACIENŢII CU DISFUNCŢIE VENTRICULARĂ STÂNGĂ DUPĂ INFARCTUL DE MIOCARD

Studiul EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) a testat eplerenone, un blocant aldosteronic selectiv, care blochează receptorii mineralocorticoizi dar nu şi pe cei glucocorticoizi, progesteronici sau androgenici, la pacienţi cu disfuncţie ventriculară stangă postinfarct. Pacienţii au fost randomizaţi să primească eplerenone (25-50 mg/zi, 3313 pacienţi) sau placebo (3319 pacienţi) alături de tratamentul convenţional. S-a urmărit mortalitatea de orice cauză şi de cauză cardiovasculară, numărul de spitalizări pentru decompensarea insuficienţei cardiace, infarctul acut de miocard, accidentul vascular cerebral şi aritmiile ventriculare. După o perioadă de urmărire de 16 luni, au fost 478 de decese în grupul cu eplerenone şi 554 în grupul placebo ($p=0,008$) ; dintre aceste decese, 407 în grupul cu eplerenone şi 483 în grupul placebo au fost de cauză cardiovasculară ($p=0,005$). Tratamentul cu eplerenone a determinat scăderea ratei spitalizărilor şi mortalităţii de orice cauză şi a redus riscul de moarte subită ($p=0,03$). Procentul de hiperkaliemie semnificativă a fost de 5,5% în grupul eplerenone şi 3,9% în grupul placebo ($p=0,002$), în timp ce hipokaliemia a fost 8,4%, respectiv 13,1% ($p<0,001$). După cum au demonstrat modelele experimentale, eplerenone reduce inflamaţia vasculară coronariană şi riscul subsecvent de dezvoltare a fibrozei interstiţiale miocardice, reduce stresul oxidativ şi disfuncţia endotelială, scade agregarea plachetară şi activarea metaloproteinazelor matrixului şi influenţează pozitiv remodelarea ventriculară. În plus, blocada aldosteronică ajută la recaptarea noradrenalinei şi reface variabilitatea ritmului cardiac. În acest fel, adăugarea eplerenonei la tratamentul medicamentos convenţional al insuficienţei cardiace postinfarct contribuie la reducerea morbiditaţii şi mortalităţii (Pitt B et al, Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1309-1321).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

ESTE ANTRENAMENTUL FIZIC UTIL LA PACIENŢII VÂRSTNICI CU DISFUNCŢIE CARDIACĂ ISCHEMICĂ ?

F. Mitu[1], Magda Mitu[2], Elena Livadariu[1], Cornelia Onofrei[2], G.I. Pandele[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa, Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a VI-a Medicală
Spitalul Clinic de Recuperare Iaşi
2 Clinica a VI-a Medicală

IS PHYSICAL TRAINING USEFUL AT OLD PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE? (Abstract) : The aim of the paper is the study of the effects of a supervised physical training at old patients with ischaemic heart disease. **Methods**. 74 patients with ischaemic left ventricular dysfunction have been followed during a supervised physical training consisting of a daily programme of exercise over a period of 21 ± 10 days. They were parted in Group A ($n=26$) over 60 years old and Group B ($n=48$) under this age. The heart rate (HR), systolic and diastolic heart pressure (SHP respectively DHP), the time-tension index (TTI) were registered during the rest, the peack intensity of exercise and the recovery. These parameters were compared in evolution at each group and also between the groups. **Results**. At Group A, at the end of the period, SHP at the peack intensity decreased (from 146 ± 19 to 137 ± 14 mmHg, $p=0.01$), also SHP in the recovery period (from 119 ± 10 to 116 ± 10 mmHg, $p=0.01$) and HR during the recovery time (from 77 ± 8/min to 73 ± 6/min, $p=0.03$). The total length of the session time increased (from 12 ± 4 min to 21 ± 6 min, $p=0.01$) and also the duration of the peack exercise time (from 3.6 ± 1.0 min to 7.7 ± 2.9 min, $p=0.03$), in the condition of maintaining a HR at the peack exercise of about 75-76% of the maximum HR obtained at a previous exercise testing. The improvement of the training parameters was similar with Group B, except the duration of the session, longer at the last group (21 ± 6 min at Group A vs. 25 ± 7 min at Group B, $p=0.02$) and the duration of the peack intensity (7.7 ± 1.0 min at Group A vs. 9.1 ± 2.9 min at Group B, $p=0.02$). **Conclusions**. Old patients with ischaemic left ventricular dysfunction improve their exercise capacity as well as the younger ones ; the benefits of a supervised physical exercise are evident regardless of age.

Key words : REHABILITATION, PHYSICAL EXERCISE, CORONARY HEART DISEASE, OLD AGE

Capacitatea funcţională a pacienţilor coronarieni este o componentă majoră a calităţii vieţii acestora. Ea scade odată cu vârsta, când unei prevalenţe mai mari a bolilor cardiace ischemice i se adaugă diminuarea activităţii fizice mai mult decât o impun cardiopatia şi depresia. Vârsta înaintată nu constiuie ea însăşi o contraindicaţie în includerea în programele de recuperare ; totuşi relativ puţine studii s-au focalizat pe efectele recuperării fizice la această categorie de pacienţi, tot mai numeroasă în prezent (1,2).

Obiectivul prezentului studiu este evaluarea beneficiilor clinice ale exerciţiului fizic în cadrul recuperării comprehensive a pacienţilor vârstnici cu disfuncţie cardiacă ischemică. Este analizată evoluţia capacitătţii funcţionale prin antrenament dozat, în cursul şedinţelor de efort fizic supravegheat.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins 74 pacienţi cu disfuncţie cardiacă ischemică - infarct miocardic cronic, angină pectorală, cardiomiopatie ischemică şi cardiomiopatie hipertensivă şi ischemică. Ei au urmat un program zilnic de antrenament fizic la sala de gimnastică. O şedinţă de antrenament cuprinde trei etape. Prima etapă reprezintă perioada de încălzire, în care se efectuează exerciţii de respiraţie controlată şi de mobilitate articulară, durata fiind de 5 - 10 min. A doua etapă este antrenamentul propriu-zis, de induranţă, care are ca obiectiv atingerea unui nivel de efort eficace, necesar producerii efectului de antrenament şi care se cuantifică în funcţie de rezultatul testării prealabile la efort. Se consideră eficient un nivel al antrenamentului care atinge 60 - 80% din frecvenţa cardiacă maximă obţinută la testarea de efort. Nivele sub 60% nu realizează un efect de creştere a capacităţii de efort; cele apropiat maximale pot prezenta riscul unei decompensări cardiace şi sunt negativ percepute de pacienţi. Dacă pacienţii nu au efectuat testarea de efort, se urmăreşte atingerea unei frecvenţe cardiace de antrenament sub pragul apariţiei simptomelor cardiace. Durata şedinţei de antrenament este de 10 - 15 minute. Antrenamentul propriu-zis poate fi de tip continuu, cu menţinerea frecvenţei maximale de efort timp de 10 - 15 minute sau de tip intermitent, în care se alternează 1 - 2 minute de efort intens cu 1 - 2 minute de efort uşor. Cel de al doilea tip de antrenament se preferă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi cu nivel scăzut de toleranţă la exerciţiu. Ultima etapă, de revenire sau de recuperare, constă din exerciţii uşoare şi gimnastică respiratorie.

Pe parcursul şedinţelor de exerciţii s-au măsurat frecvenţa cardică, tensiunea arterială, iniţiale, la nivelul maxim şi în perioada de revenire; s-a determinat dublul produs (Indicele tensiune-timp ITT = TASxFC). S-a urmărit creşterea treptată a nivelului de efort maxim, a duratei totale a şedinţei şi a duratei efortului maxim.

Şedinţele de antrenament zilnic s-au desfăşurat pe o perioadă de 21 ± 10 zile.

Lotul de pacienţi a fost împărţit, după criteriul vârstei, în grupul A peste 60 ani şi grupul B sub 60 ani. S-au comparat parametrii iniţiali enumeraţi mai sus cu cei de la finele perioadei de urmărire, atât la grupul A, cât şi la grupul B. De asemenea, cele două grupuri au fost analizate comparativ între ele, la începutul şi la finalul studiului.

Analiza statistică s-a efectuat în program EPI/INFO v6, cu ajutorul testului chi pătrat, care a urmărit variaţia valorilor numerice şi a testului t Student pentru valorile medii. S-au considerat *semnificative* valori ale p sub 0,05.

REZULTATE

Lotul studiat a cuprins 74 pacienţi cu cardiopatie coronariană şi disfuncţie cardiacă sistolică şi/sau diastolică, cu vârste între 30 - 80 ani. El a fost împărţit în grupul A peste 60 ani (26 pacienţi, 19 bărbaţi/7 femei) şi grupul B sub 60 ani (48 pacienţi, 43 bărbaţi/5 femei). Structura pe grupe de vârstă este arătată în fig. 1.

Ca forme clinice ale cardiopatiei ischemice se remarcă dominanţa infarctului miocardic în antecedente, urmat de angina pectorală, cardiomiopatia ischemică şi cardiomiopatia hipertensivă şi ischemică (tab. I).

TABELUL I

Diagnosticul cardiopatiei coronariene la lotul studiat

Diagnostic	Nr. pacienţi	%
Infarct miocardic	52	70,2
Angină pectorală	10	13,5
Cardiomiopatie ischemică	5	6,8
Cardiomiopatie hipertensivă şi ischemică	7	9,5

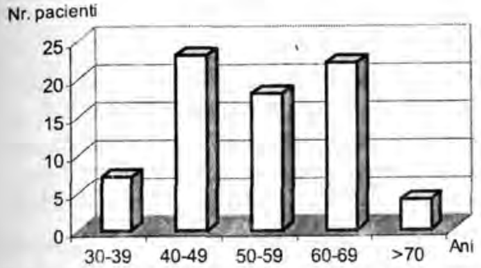


Fig. 1. Repartiţia pe grupe de vârstă a lotului care a urmat antrenament fizic

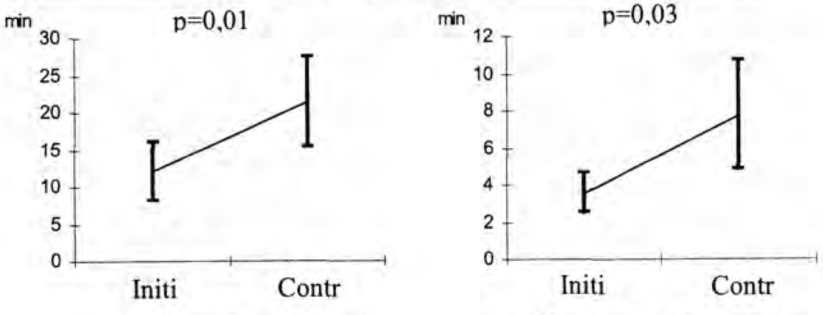
Analiza indicatorilor de antrenament la grupul A.

La grupul vârstnicilor, valorile iniţiale ale TAS de repaus au fost de 126 ± 12 mmHg, pentru ca la finalul perioadei de antrenament să ajungă la 118 ± 14 mmHg, diferenţă nesemnificativă statistic (tab. II). Pragul de semnificaţie statistică a fost atins de TAD (p = 0,03), care a diminuat de la 76 ± 11 mmHg la 72 ± 7 mmHg. FC a scăzut, dar fără semnificaţie, de la 75 ± 7 la 71 ± 6 bătăi/min; o posibilă explicaţie a lipsei de semnificaţie este numărul relativ mic de pacienţi ai acestui lot. La nivelul efortului de vârf este de remarcat evoluţia bună în sensul diminuării semnificative atât a TAS (de la 146 ± 18 mmHg la 137 ± 14 mmHg, p = 0,01) cât şi a TAD (de la 85 ± 7 mmHg la 81 ± 6 mmHg, p = 0,007), în condiţiile în care FC maximă de antrenament a fost menţinută la valori relativ egale, prin creşterea treptată a nivelului de efort. Evoluţii asemănătoare se remarcă şi la controlul valorilor tensionale în perioada de recuperare: scădere semnificativă a TAS (de la 120 ± 10 mmHg la 117 ± 10 mmHg, p = 0,01) şi a TAD (de la 76 ± 12 mmHg la 72 ± 8 mmHg, p = 0,03), asociate şi cu diminuarea mai rapidă a FC postefort, ca

TABELUL II

Evoluţia parametrilor de antrenament la grupul A

Parametru	Repaus			Efort maxim			Revenire		
	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P
TAS (mmHg)	126 ± 12	118 ± 14	NS	146 ± 18	137 ± 14	0,01	120 ± 10	117 ± 10	0,01
TAD (mmHg)	76 ± 11	72 ± 7	0,03	85 ± 7	81 ± 6	0,007	76 ± 12	72 ± 8	0,03
FC (bătăi/min)	75 ± 7	71 ± 6	NS	98 ± 12	95 ± 11	NS	77 ± 8	74 ± 6	0,03
ITT (TASxFC)	9453±1479	8412±1196	NS	14372±2829	13022±2203	NS	9248±1473	8308±2089	NS
%Fcmax la TE				76,5 ± 12,1	75,4 ± 10,0	NS			



Durata totală a efortului

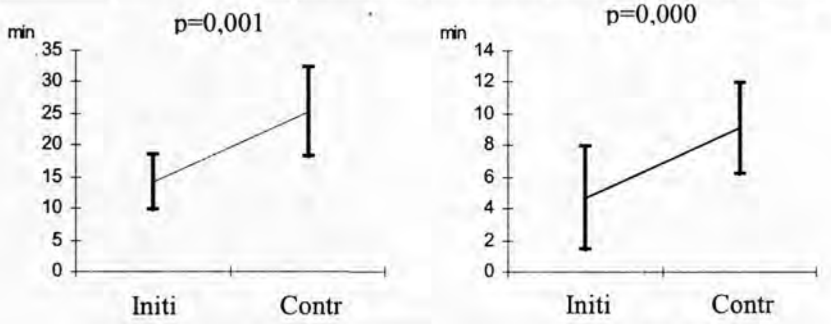
Durata efortului maxim

Fig. 2. Evoluţia duratei şedinţelor de antrenament la grupul A

TABELUL III

Evoluţia parametrilor de antrenament la grupul B

Parametru	Repaus			Efort maxim			Revenire		
	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P	Iniţial	Control	P
TAS (mmHg)	125 ± 13	118 ± 13	0,006	158 ± 18	135 ± 11	0,001	120 ± 12	115 ± 10	0,009
TAD (mmHg)	77 ± 10	73 ± 11	0,001	85 ± 8	80 ± 7	0,005	76 ± 8	73 ± 7	0,0009
FC (bătăi/min)	77 ± 7	71 ± 4	0,01	102 ± 10	101 ± 11	NS	79 ± 7	77 ± 6	0,0006
ITT (TASxFC)	9589±1344	8362±1058	NS	16171±2974	13615±2016	NS	9525±1531	8876±1270	0,0001
%Fcmax la TE				72,9 ± 12,7	72,6 ± 11,9	NS			



Durata totală a efortului

Durata efortului maxim

Fig. 3. Evoluţia duratei şedinţelor de antrenament la grupul B

efect de antrenament (de la 77 ± 8/min la 74 ± 6/min, p=0,03).

Totodată, pe parcursul perioadei de recuperare, s-a realizat o creştere progresivă a duratei şedinţei de antrenament, de la 12,08 ± 3,95 min la 21,42 ± 6,12 min (p=0,01) prin alungirea treptată a duratei efortului de vârf până la dublarea sa, de la 3,57 ± 1,06 min la 7,73 ± 2,93 min (p=0,03) (fig. 2).

Analiza indicatorilor de antrenament la grupul B.

O evoluţie în mare parte similară la şedinţele de exerciţii fizice a avut şi grupul pacienţilor sub 60 ani (grupulB).

Diminuarea valorilor tensionale şi de frecvenţă cardiacă a fost mai evidentă la finele perioadei de antrenament, la parametrii de repaus, de efort de vârf şi postefort (tab. III). Această diferenţă mai pregnantă ca la grupul A poate avea două explicaţii : pe de o parte o adaptare mai rapidă la efort a pacienţilor mai tineri, observată printr-o scădere mai clară a TAS, TAD, FC la control faţă de valorile iniţiale, pe de altă parte un număr mai mare de pacienţi incluşi în grupul B (48 faţă de grupul A de 26). Indicele tensiune-timp (ITT) ca expresie a lucrului mecanic, a scăzut la control în repaus, la efortul maxim, dar cu precădere în perioada de revenire, ca urmare a efectului de antrenament.

Durata totală a şedinţei de antranament a fost semnificativ mai crescută, de la 14,14 ± 4,33 min la 25,21 ± 7,06 min (p=0,001), realizată pe baza dublării practic a duratei efortului de vârf, de la 4,68 ± 3,25 min la 9,08 ± 2,91 min (p=0,0001) (fig. 3).

La ambele grupe s-a căutat menţinerea unui nivel de efort de vârf calculat la 70 – 75% din FC max la testarea de efort sau sub pragul apariţiei simptomelor cardiace. Acest nivel se recomandă pentru obţinerea efectului de antrenament, adică o creştere a capacităţii de efort prin realizarea unui exerciţiu fizic cu un consum energetic mai redus prin adaptarea progresivă la efort. Nu au existat efecte negative ale programului de antrenament, care a fost foarte bine tolerat şi apreciat de pacienţi.

Obiectivul principal al programelor de reabilitare a categoriei vârstnicilor îl constituie în primul rând obţinerea şi menţinerea abilităţilor fizice necesare autoîngrijirii acestora. Aspectele prognostice sunt mai puţin importante decât ameliorarea simptomatică. Ghidurile de recuperare fizică pentru vârstnici ar trebui să includă antrenament de rezistenţă de intensitate moderată alături de exerciţii de mobliltate articulară şi gimnastică uşoară. Un astfel de tip de antrenament realizează ameliorarea capacităţii fizice şi condiţiei psihologice, crescând astfel calitatea vieţii (3).

Capacitatea aerobă şi forţa muculară scad şi la subiecţii sănătoşi. Valorile lor sunt mai mici la femei ca la bărbaţii de aceeaşi vârstă. Antrenamentul fizic poate creşte aceşti parametri la vârstnici, cu atât mai mult cu cât la aceştia există un efect aditiv al vârstei şi afecţiunii cardiace (4).

Efectele benefice ale efortului fizic sunt datorate cu precădere ameliorării fluxului sanguin şi metabolismului la nivelul musculaturii periferice. Intensităţi moderate ale exerciţiului nu influenţează negativ performanţa cardiacă (5). Scăderea frecvenţei cardiace şi tensiunii arteriale după antrenament sunt expresia adaptării la efort prin creşterea tonusului vagal şi scăderea catecolaminelor plasmatice (6).

CONCLUZII

Pacienţii vârstnici cu disfuncţie cardiacă ischemică au beneficii evidente în condiţiile includerii în programe de exerciţii fizice supraveghate. Intensitatea efortului este moderată, de 60 – 80% din capacitatea de efort maximală şi sub pragul apariţiei simptomelor cardiace. Efectul principal îl reprezintă creşterea capacităţii de efort ; diminuarea valorilor tensionale şi ale frecvenţei cardiace la efort maxim înseamnă o cheltuială energetică mai mică la nivele de exerciţiu similare. Valori mai mici în perioada de revenire şi în repaus sunt consecinţa diminuării stimulării simpatice la efort şi creşterii tonusului vagal.

BIBLIOGRAFIE

1. Ades PA, Savage PD, Tischler MD, Poehlman ET, Dee J, Niggel J. Determinants of disability in older coronary patients. *Am Heart J* 2002 ; 143 (1) : 151-156.
2. Opasich C, Cobelli F, Assandri J, et al. Is old age a contraindication to cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction?. *Eur Heart J* 1984 ; 5 (Suppl E) : 105-107.
3. Niederhauser HU. Sports and rehabilitation in old age. *Schweitz Rundsch Med Prax* 1995 ; 84 : 1259-1264.
4. Malbut-Shennan K, Young A. The physiolofy of physical performance and training in old age. *Coron Artery Dis* 1999 ; 10 : 37-42.
5. McKelvie RS, Teo KK, Mc Cartney N. Effects of exercise training in patients with congestive heart failure : a critical review. *JACC* 1995 ; 789-796.
6. Darr KC, Bassett DR, Morgan BJ, Thomas DP. Effects of age and training status on heart rate recovery after peak exercise. *Am J Physiol 1988* ; 254 : H340-343.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

FEBRA DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ: II. MIJLOACE DIAGNOSTICE. UN STUDIU PROSPECTIV MULTICENTRIC PE 164 DE PACIENŢI

C. Băicuş[1,2], H.D. Boloşiu[3], C. Tănăsescu[1], Anda Băicuş[4]
Spitalul Colentina Bucureşti
1 Clinica Medicală
2 Unitatea de Cercetare Clinică RECIF
(Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone) Bucureşti
Spitalul Judeţean Cluj
3 Clinica Medicală-Reumatologie
4 Institutul „I. Cantacuzino" Bucureşti

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN ROMANIA: II. DIAGNOSTIC PROCEDURES. A PROSPECTIVE MULTICENTER STUDY ON 164 PATIENTS (Abstract): *Background:* The Diagnostic workup of patients with fever of unknown origin is a challenge, due to the great number of possible etiologies. After we studied the etiologic spectrum of fever of unknown origin in Romania, we tried to evaluate the diagnostic procedures used and their efficiency. *Methods:* A multicenter cohort study of two years, with another two years of follow-up was carried out on 164 consecutive patients who met the classic, modified criteria of fever of unknown origin. We used a standardised diagnostic protocol. *Main outcome measured:* The role of every diagnostic procedure in establishing the final diagnosis. *Results:* The diagnosis was made by microbiology and serology in 41 cases (25%), by histopathology in 22 cases (18%), with the help of imaging techniques in 30 cases (13%), based on the clinical evolution and response to treatment in 54 cases (33%) and by other methods in 12 cases (7,3%). The abdomino-pelvic ultrasonography had a sensitivity of 60%, a specificity of 70%, a positive likelihood ratio of 2.02 and a negative likelihood ratio of 0.57, while the scanner had a sensitivity of 81%, a specificity of 64%, a positive likelihood ratio of 2.23 and a negative likelihood ratio of 0.29. *Conclusions:* Of all the diagnostic procedures used, none had a good sensitivity/specificity. The clinical evolution and the treatment response had an important role in the diagnostic workup. **Key words**: MULTICENTER COHORT; DIAGNOSTIC; FEVER OF UNKNOWN ORIGIN.

MATERIAL ŞI METODĂ

În studiul nostru am folosit un protocol diagnostic standard, începînd cu chestionarele pentru anamneză, examenul clinic şi bilanţul screening la internare (1). În cazul în care în acest stadiu apăreau ipoteze diagnostice, urmau investigaţii specifice care urmăreau respectivele ipoteze, iar dacă acestea nu apăreau sau se dovedeau în final a fi false, se trecea la efectuarea a două serii de investigaţii (1), toate acestea fiind foarte asemănătoare cu acelea stabilite de de Kleijn şi publicate după începerea studiului nostru (2) (fig.1).

După fiecare etapă a protocolului (anamneză, examenul clinic, bilanţul la internare, alte investigaţii paraclinice, răspunsul la tratament), medicul tratant trebuia să formuleze cel mult 5 ipoteze diagnostice. Aceste ipoteze au fost confruntate la nivelul centrului coordinator cu diagnosticul final, stabilit la sfârşitul perioadei de urmărire. În cazul în care diagnosticul final se regăsea printre ipotezele diagnos-

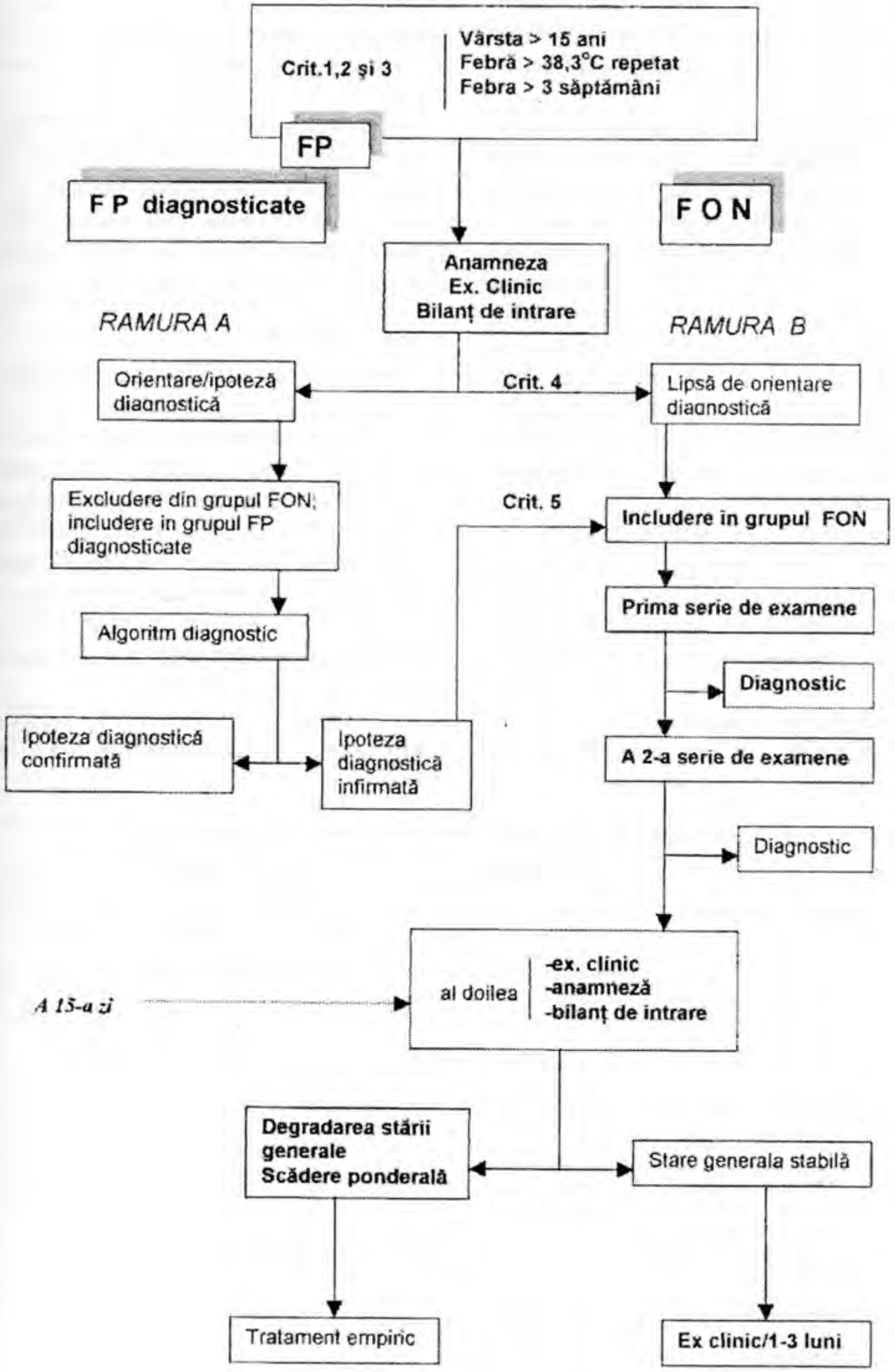

Crit.1,2 şi 3
Vârsta > 15 ani
Febră > 38,3°C repetat
Febra > 3 săptămâni
FP
F P diagnosticate
F O N
Anamneza
Ex. Clinic
Bilanţ de intrare
RAMURA A
RAMURA B
Orientare/ipoteză diagnostică
Crit. 4
Lipsă de orientare diagnostică
Excludere din grupul FON; includere in grupul FP diagnosticate
Crit. 5
Includere in grupul FON
Algoritm diagnostic
Prima serie de examene
Diagnostic
Ipoteza diagnostică confirmată
Ipoteza diagnostică infirmată
A 2-a serie de examene
Diagnostic
A 15-a zi
al doilea
-ex. clinic
-anamneză
-bilanţ de intrare
Degradarea stării generale
Scădere ponderală
Stare generala stabilă
Tratament empiric
Ex clinic/1-3 luni

Fig.1. Criteriile de includere a pacienţilor

tice formulate, metoda diagnostică (anamneza, examenul clinic, bilanţul la internare, răspunsul la tratament) a fost considerată utilă.

A fost numită metodă diagnostică indicatoare examenul permiţînd naşterea unei ipoteze ce va fi confirmată ulterior (de exemplu tomografia computerizată sau ecografia care evidenţiază o tumoră renală sau o adenopatie profundă, IDR la tuberculină pozitivă ; răspunsul la un tratament ; evoluţia clinică (apariţia unor adenopatii superficiale) etc.). A fost numită metodă diagnostică finală examenul permiţînd confirmarea diagnosticului etiologic (de exemplu examenul anatomo-patologic ; microbiologic ; serologic).

Diagnosticul a fost stabilit de către medicul tratant prin serologie, culturi, histologie ; în unele cazuri au fost stabilite diagnostice probabile prin excluderea altor boli, prin răspunsul la tratament, sau prin evoluţia clinică.

Corectitudinea diagnosticului a fost verificată prin urmărirea pacienţilor timp de doi ani (*gold standard*). Pacienţii au fost contactaţi de către coordonatorul studiului la fiecare 6 luni, până la împlinirea celor doi ani.

A fost definită ca FON gravă : 1) manifestarea clinică ce a dus la deces ; 2) neoplazia ; 3) infecţia care netratată duce invariabil la deces (septicemia, endocardita) ; 4) manifestarea clinică cu stare generală alterată şi/sau scădere ponderală > 5 kg.

REZULTATE

Diagnosticul a fost pus prin următoarele metode diagnostice : examene serologice (inclusiv imunologice) sau microbiologice în 41 de cazuri (25%) ; cu ajutorul ecografiei sau al tomografiei computerizate în 30 de cazuri (18,3%) ; prin examen anatomopatologic (inclusiv biopsie de arteră temporală) în 22 de cazuri (13,41%) ; pe baza evoluţiei clinice şi a răspunsului la tratament în 54 de cazuri (32,9%) ; alte metode în 12 cazuri (7,3%).

TABELUL I

Utilitatea testelor diagnostice în bolile reumatologice din FON

Testul/procedura	Boala reumatologică		Alte cauze de FON	
	Adevarat pozitiv	Fals negativ	Adevarat negativ	Fals pozitiv
Ac. Antinucleari	10	6	6	30
Ac. AntiDNA dublucatenari (LES+overlap)	2+2	2	44	0
Alti autoanticorpi	4	6	16	0
Crioglobuline	2	0	83	2
EMG	2	0	0	4
Biopsie de artera temporala	5	2	2	0
Alte biopsii	12	2	6	0

TABELUL II

Împărţirea cazurilor în funcţie de gravitatea afecţiunii

GRAVITATE MARE		GRAVITATE MICĂ	
Limfom	21	TBC	16
Neoplasm solid	12	FON[c]	10
TBC[a]	11	Pielonefrită cronică	7
Colagenoză[a,b]	11	Arterită cu celule gigante	6
Endocardită infecţioasă	8	Colagenoză	5
Leucemie	8	Boala Still	4
SIDA	4	Medicamentoasă	3
Febră tifoidă	4	Infecţie dentară	3
Pielonefrită acută	3	Toxoplasmoza	2
FON[a,c]	2	Citomegalovirus	2
Colecistită	2	FON probabil infecţioasă[e]	2
Pielonefrită cronică[a]	2	Mycoplasma	2
Septicemie stafilococică	2	Crioglobulinemie	2
Encefalită	2	Hipertiroidie	2
Arterită cu celule gigante[d]	1	Pneumonie	2
		Nevroză[f]	2
		Artrită reumatoidă	1
Total	93	Total	71

[a] stare generală alterată şi/sau scădere ponderală > 5 kg

[b] Lupus eritematos sistemic, polimiozită, dermatomiozită, sindrom overlap

[c] FON nediagnosticată

[d] *a fost inclusă în grupul cazurilor grave datorită amaurozei + scăderii ponderale > 5 kg

[e] Pacienţii aveau examene clinic şi de laborator normale (cu excepţia nevrozei), iar febra a dispărut după tratament sedativ.

[f] FON neidagnosticată ce a dispărut după antibioterapie

Dintre metodele diagnostice, anamneza a fost utilă în 65 de cazuri (39,6%), examenul clinic a indicat diagnosticul în 6 cazuri (3,7%) şi a fost util în 81 de cazuri (49,4%), bilanţul de internare a indicat diagnosticul în 25 de cazuri (15,2%) şi a fost util în 86 de cazuri (47,6%), tratamentul a indicat diagnosticul în 12 cazuri (7,3%) şi a fost util diagnosticului în 94 de cazuri (57,3%).

În privinţa metodelor diagnostice imagistice, ecografia abdomino-pelvină a avut o sensibilitate (Sn) de 60% şi o specificitate (Sp) de 70%, o likelihood ratio pozitivă

TABELUL III

Estimarea probabilităţii de a avea o etiologie gravă prin regresie logistică

Hb<10g	Leucocite $> 10^{10}$/L	ALAT crescută	Bilirubina totală crescută	Probabilitatea unei boli grave (%)	Probabilitatea unei boli mai puţin grave (%)
NU	NU	NU	NU	24	76
NU	DA	NU	NU	47	53
DA	NU	NU	NU	47	53
NU	NU	NU	DA	58	42
DA	NU	NU	DA	60	40
NU	NU	DA	NU	63	37
DA	DA	NU	NU	71	29
NU	DA	NU	DA	79	21
NU	DA	DA	NU	82	18
DA	NU	DA	NU	83	17
NU	NU	DA	DA	88	12
DA	DA	DA	NU	93	7
NU	DA	DA	DA	95	5
DA	NU	DA	DA	95	5
DA	DA	DA	DA	98	2

(LR) de 2,02 şi o likelihood ratio negativă (lr) de 0,57, iar pentru tomografia computerizată abdominală şi toracică, parametrii au fost: Sn=81%, Sp=64%, LR=2,23, lr=0,29.

Randamentul investigaţiilor imunologice pentru diagnosticul bolilor reumatologice ce s-au prezentat ca FON este sintetizat în tabelul I.

Conform criteriilor de gravitate, cazurile au fost împărţite în grave şi mai puţin grave, rezultînd cele două grupe de pacienţi din tabelul II.

Efectuîndu-se analiza multivariată prin regresie logistică pentru a se vedea contribuţia fiecărui element diagnostic la stabilirea riscului de etiologie gravă a FON, modelul multivariat a reţinut patru variabile independente: anemia, leucocitoza, ALAT şi bilirubina totală crescute. A rezultat următoarea ecuaţie a regresiei logistice:

LOGODDS (GRAVITATE MARE) = = -1,1275 + 1,4678x(BILIRUBINA) + 1,6677x(ALAT) + 1,0519x(ANEMIE) + 1,0078x(LEUCOCITOZĂ).

Estimat din această ecuaţie (3), riscul pacientului de a avea o boală gravă este între 24% şatunci când toate variabilele (hemoglobină, număr de leucocite, ALAT şi bilirubina) sunt în limite normaleţ şi 98% (atunci când toate variabilele sunt patologice) (tabelul III).

DISCUŢII

În acest studiu, am evaluat prospectiv utilitatea tehnicilor diagnostice utilizate la

pacienţii cu FON. După cum se ştie, în diagnosticul acestor pacienţi se folosesc mijloace diagnostice din abundenţă (2).

Meritul examenului fizic şi al testelor biochimice screening este acela de a direcţiona medicul către localizarea posibilă a bolii.

În studiul nostru, anamneza a fost utilă în 65 (40%) din cazuri, examenul clinic a fost util în 81 de cazuri (49,4%) şi a indicat diagnosticul în 6 cazuri (3,8%), iar bilanţul la internare a fost util în 25 de cazuri (15,2%) şi a indicat diagnosticul în 86 de cazuri (47,6%).

Se pune întrebarea, avînd în vedere că anamneza, examenul clinic şi bilanţul de intrare ce cuprindea câteva investigaţii biochimice simple s-au efectuat de la începutul febrei, de ce pacienţii au ajuns totuşi să rămână în cadrul FON şi nu le-a fost precizată etiologia din prima săptămână de investigaţii, pe baza acestor chei diagnostice?

Explicaţii pot fi mai multe:

- anamneza, examenul clinic sau bilanţul la internare nu au fost efectuate corect, sau cheile diagnostice rezultate au fost ignorate iniţial;
- acele chei diagnostice rezultate din anamneză, examenul clinic sau bilanţul de intrare care ar fi fost utile stabilirii etiologiei au fost limitate de alte modificări care au condus demersul diagnostic pe un drum greşit ("chei diagnostice false") - (2);
- aceste chei diagnostice nu erau prezente la începutul bolii, ci şi-au făcut apariţia mai târziu (oricum după prima săptămână de spitalizare);
- cheile diagnostice au fost descoperite şi semnificaţia lor înţeleasă, dar din anumite motive (de exemplu acces redus), aplicarea tehnicilor sofisticate care ar fi pus diagnosticul a fost întârziată.

Fiecare dintre aceste motive este subiectiv şi poate introduce sau scoate aleator un caz din categoria FON.

Investigaţiile biochimice au avut meritul de a îndrepta medicul către localizarea bolii, îngustînd spaţiul investigaţiilor ulterioare; numai rareori, aceste investigaţii au dus direct la diagnostic.

La peste o treime dintre pacienţii incluşi în acest studiu au fost relevate modificări nespecifice hepatice, dar numai la un pacient diagnosticul a putut fi efectuat prin biopsie hepatică, acesta avînd o boală Hodgkin stadiul IV. Dimpotrivă, aceste modificări au fost asociate unei etiologii grave a FON.

În privinţa randamentului diagnostic al testelor imunologice, acesta a fost relativ scăzut. Deşi ANA a contribuit de câteva ori la diagnostic, aceste teste împreună cu ANCA şi angiotensinconvertaza au fost frecvent fals pozitive şi nu au ajutat la pacienţii fără elemente clinice sugerînd o boală imunologică anumită, cu excepţia crioglobulinelor.

În literatură, tiroidita subacută atipică şi alte afecţiuni tiroidiene mascate apar ca o cauză a febrei de origine necunoscută (FON). Cei mai mulţi dintre pacienţi nu au avut tireotoxicoză frustă, ci doar unele manifestări ale bolii tiroidiene cum ar fi scădere ponderală în pofida unui apetit bun sau tranzit intestinal accelerat. În seria noastră, unul dintre cele două cazuri de FON datorată unei hipertiroidii avea un nodul tiroidian vizibil, şi numai examenele fizice incomplete de până atunci au făcut ca această pacientă să fie inclusă în seria de FON. Se poate trage concluzia că randamentul diagnostic al testelor tiroidiene este scăzut în absenţa unor semne clinice.

În toate seriile publicate, infecţiile sunt cauza cea mai frecventă de FON. În seria noastră, infecţia cu virusul citomegal nu a fost prezentă decât în două cazuri, care aveau şi limfocitoză atipică pe frotiul de sânge periferic. În privinţa hemoculturilor, ele s-au pozitivat întotdeauna la primele recoltări, aşadar repetarea a mai mult de două hemoculturi la un pacient nu a adus nimic în plus.

Randamentul diagnostic al tehnicilor imagistice este deseori dificil de stabilit, deoarece acesta depinde de investigaţiile deja efectuate. Cum radiografia toracică a făcut parte din bilanţul obligatoriu la internare, eficienţa ei a fost mai uşor de stabilit. Ori de câte ori au existat acuze pulmonare sau anomalii la examenul fizic, radiografia pulmonară a fost folositoare. Şi la pacienţii care nu aveau simptomatologie pulmonară, aceasta a adus date importante de mai multe ori (probabil pentru că o bună parte dintre pacienţii noştri aveau tuberculoză). Merită subliniat faptul că radiografia pulmonară a adus date în multe cazuri la a doua sau a treia repetare, aşadar este un examen care trebuie refăcut în cursul monitorizării pacienţilor cu FON, la fel ca şi examenul fizic.

Într-o proporţie importantă, ecografia abdominală a fost de folos şi fiind o tehnică neinvazivă, ar trebui să fie o investigaţie obligatorie în FON. Totuşi, trebuie să nu uităm că deseori aceasta este fals pozitivă (în seria noastră, o treime au fost fals pozitivi), acest fapt ducînd la investigaţii inutile. Mai frecvent încă, ecografia abdominală este fals negativă (40% din cazuri), nedescoperind cauze de FON.

Sensibilitatea creşte mult în cazul tomografiei computerizate (Sn=81%), ducînd la o scădere a ratei fals negativilor la 19%, mult mai puţin decât ecografia, dar încă destul de mare (1 din 5 pacienţi). Examenul computer tomografic nu a indicat consecvent modificări care existau, ci uneori pentru că acestea au apărut mai târziu în evoluţia bolii (de exemplu în cazul unui tânăr cu FON de 4 luni, primul examen CT a fost normal, pentru ca la repetarea acestuia după 3 luni să apară mase tumorale retroperitoneale care s-au dovedit a fi rabdomiosarcom). Aşadar, ca şi în cazul radiografiilor toracice, şi tomografia computerizată ar trebui repetată în cursul bolii, dar rămâne problema costurilor ridicate şi a accesibilităţii mai scăzute.

Rata fals pozitivilor în cazul tomografiei computerizate a fost de 36% şi aici precizăm exemplul unei paciente cu leucocitoză importantă cu deviere la stânga, cu blaşti în periferie, care din cauza prezenţei la tomografie a unei colecţii subdiafragmatice a fost considerată ca o reacţie leucemoidă şi operată; diagnosticul a fost, de fapt, leucemie acută şi la intervenţie nu s-a evidenţiat nici o colecţie.

Medulograma nu a fost utilă în absenţa unor modificări care să sugereze o boală hematologică, astfel nefiind utilă ca o investigaţie screening.

Cum arterita temporală este o cauză frecventă de FON la pacienţii peste 55 de ani, noi am efectuat biopsia de arteră temporală de fiecare dată când nu aveam elemente clinice are să ne conducă la o altă boală. Datorită faptului că arterita Horton a fost luată destul de rar în considerare, o bună parte dintre pacienţi (3 din 7) aveau o simptomatologie care o sugera deja şi nu ar fi trebuit să se afle în categoria FON. Pentru ceilalţi, biopsia de arteră temporală a fost pozitivă în două cazuri, în celelalte două diagnosticul punîndu-se pe baza evoluţiei în timp.

Atunci când ne confruntăm cu un pacient avînd o febră de origine necunoscută, problema cea mai stringentă este: până unde mergem cu investigaţiile? Facem câteva investigaţii uzuale, şi dacă nu apar în urma acestora chei diagnostice potenţiale de urmat ne oprim şi urmărim evoluţia bolii, sau mergem de la început cât mai departe, supunînd pacientul la investigaţii din ce în ce mai costisitoare şi mai invazive?

Această hotărâre ar trebui să depindă de etiologia probabilă a FON: dacă etiologia este gravă, trebuie aflat cât mai repede diagnosticul, sau dacă nu se reuşeşte, se încearcă un tratament empiric, pe când în eventualitatea unei etiologii mai puţin grave, medicul se poate mulţumi cu urmărirea atentă a pacientului şi repetarea la intervale de timp a examenului clinic şi a investigaţiilor simple, pentru a vedea dacă nu au mai apărut chei diagnostice potenţiale.

Sunt postulate unele ipoteze, cum ar fi aceea că atunci când există mai multe episoade febrile, etiologia este mai frecvent benignă decât în cazul unei febre continue (4,5). Pe de altă parte, cu cât febra datează de mult timp, cu atât scade probabilitatea ca etiologia ei să fie infecţioasă sau neoplazică (6), deşi s-a demonstrat că există neoplasme care produc febra şi cu trei ani înainte de diagnosticarea lor (7).

Pe de altă parte, se consideră că starea generală proastă, scăderea ponderală şi/sau anemia sunt markeri de prognostic nefavorabil, fără ca aceste lucruri să fi fost întradevăr studiate şi demonstrate.

În studiul nostru, felul febrei (continuă şi nu episodică), vârsta pacientului, durata febrei, perioada spitalizării, hipoalbuminemia, viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), nu au fost asociate unui risc mai mare de etiologie gravă a FON.

Modelul statistic multivariat avînd ca variabilă dependentă gravitatea etiologiei FON a reţinut ca variabile independente predictive prezenţa anemiei şi a leucocitozei, a bilirubinei şi ALAT crescute.

Prezenţa în modelul multivariat atât a bilirubinei cât şi a ALAT ca variabile independente şi mai ales faptul că, în cadrul matricei de multicolinearitate efectuată pentru acest model nu a existat o corelaţie între ele ne arată că fiecare are o valoare predictivă separată, şi nu pot fi înlocuite cu o singură variabilă de tipul "modificare biochimică hepatică". Acest fapt se observă şi din faptul că, în timp ce creşterea fiecăreia dintre ele este asociată unei probabilităţi de boală gravă de 63% (ALAT), respectiv 58% (bilirubina), creşterea concomitentă a acestora determină totodată creşterea probabilităţii la 88% (tabelul III):

- un pacient care are hemoglobina (Hb) ≥10g% şi numărul de leucocite, ALAT şi bilirubina normale, are o probabilitate de 24% de a avea o boală gravă;
- prezenţa concomitentă a anemiei, leucocitozei, ALAT şi bilirubinei crescute determină o probabilitate de boală gravă de 98%.

Însă, ecografia abdominală şi chiar tomografia computerizată au sensibilităţi, specificităţi şi likelihood ratios destul de joase pentru discriminarea gravităţii etiologiei. În nouă cazuri, abia la al doilea sau al treilea examen computer tomografic s-au decelat modificările (de obicei mase tumorale, o dată microabcese) care au sugerat diagnosticul. Primele examene fiind normale, se remarcă necesitatea repetării acestei investigaţii la anumite intervale de timp (probabil mai ales atunci când pacientul are ceilalţi factori de risc pentru o etiologie gravă (ALAT, bilirubina, LDH, numărul de leucocite crescute, anemie) prezenţi.

CONCLUZII

Dintre examenele utilizate, nici unul, în mod individual, nu a avut o sensibilitate/ specificitate/ likelihood ratio bune. Evoluţia clinică şi răspunsul la tratament au avut un aport important în stabilirea etiologiei FON. ALAT şi bilirubina crescute, cât şi anemia şi leucocitoza sunt factori de predicţie ai unei etiologii grave a FON.

Grupul pentru Studiul Febrei de Origine Necunoscuta în Romania: *Bucureşti*: C. Băicuş, C. Tănăsescu, I. Matei, A. Haidar, R. Voiosu, Spitalul Colentina; E. Ceauşu, P. Calistru, C. Cristea, Spitalul de Boli Infecţioase V. Babeş; A. Băicuş, Institutul I. Cantacuzino; *Cluj*: H.D. Boloşiu, M. Stoicescu, Spitalul Judeţean; *Iaşi*: V. Luca, Spitalul de Boli Infecţioase; A. Cosovanu, Spitalul Sf. Spiridon; *Timişoara*: D. Stanescu, Spitalul de Boli Infecţioase; *Sibiu*: M. Deac, C. Beca, C. Cipăian, M. Grecu, D. Vulcu, Spitalul Judeţean; *Braşov*: E. Gheorghiţă, I. Brumaru, G. Vulcan, Spitalul Judeţean; *Târgu Mureş*: E. Caraşca, D. Pop Petre, Spitalul Judeţean.

BIBLIOGRAFIE

1. Băicuş C, Boloşiu HD, Tănăsescu C, Băicuş A. Fever of unknown origin - predictors of outcome. A prospective multicenter study on 164 patients. *Eur J Int Med* 2003 ; 14 : 249-524.
2. de Kleijn EMHA, van Lier HJ, van der Meer JWM and the Netherlands FUO study Group. Fever of unknown origin (FUO) II. Diagnostic procedures in a prospective multicenter study of 167 patients. *Medicine* 1997 ; 76 : 401-414.
3. Freeman P. Mindstretcher : Logistic regression explained. http : //www.jr2.ox.ac.uk/ bandolier/ band37/ b37-5.html.
4. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993 ; 72 (3) : 184-196.
5. Weinstein L. Clinically benign fever of unknown origin : a personal retrospective. *Rev Infect Dis* 1985 ; 7 (5) : 792-799.
6. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin : diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982 ; 61 : 269-292.
7. Aduan RP, Fauci AS, Dale DC , Wolff SM. Prolonged fever of unknown origin (FUO) : A prospective study of 347 patients. *Clin Res* 1978 : 26 : 558A.

NOUTĂŢI

RELAŢIA OBEZITATE - RIGIDITATE VASCULARĂ LA TINERI ŞI VÂRSTNICI

Nivelele epidemice ale obezităţii influenţează din ce în ce mai mult riscul cardiovascular global. Unul din studiile recente publicate în Hypertension a verificat relaţia de interdependenţă dintre obezitate şi rigiditatea arterială, în funcţie de vârstă (186 de adulţi tineri cu vârsta între 20 şi 40 de ani şi 177 varstnici cu vârsta între 41 şi 70 de ani). Rigiditatea aortică a fost exprimată prin velocitatea undei de puls : velocitatea medie a undei de puls a fost 468 cm/s la adulţii tineri şi 627 cm/s la cei vârstnici. Parametrii de obezitate (indexul de masă corporală, perimetrul abdominal, indicele abdomino-fesier) s-au corelat cu velocitatea undei de puls, independent de vârstă, presiunea arterială sistolică, rasă şi sex. Chiar la vârste cuprinse între 20 şi 30 de ani, subiecţii obezi (BMI > 30 kg/m^2) au avut viteze mai mari ale undei de puls decât nonobezii, ceea ce atrage atenţia asupra importanţei obezităţii în constelaţia de factori de risc cardiovasculari (Wildman PC et al. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003 ; 42 : 468).

Corina Dima-Cozma

CREŞTEREA DIVERSITĂŢII CHLAMYDIILOR

În ultimii ani, analiza AND a unităţii ribosomale 16S a dus la recunoaşterea a noi chlamydii, astfel încât s-au constituit noi specii, genuri şi familii. Grupul Chlamydiilor trachoma şi psittaci sunt recunoscute azi ca genuri separate, Chlamydia, respectiv Chlamydophila, iar biovarurile din fiecare grup au fost ridicate la rang de specie. Simkania şi Parachlamydia au fost asociate cu infecţii respiratorii umane, în timp ce Waddlia a fost implicată în avorturi la bovine. Studii de amplificare a AND-ului unităţii ribosomale 16S au relevat marea diversitate a chlamidiilor, stabilind legături între probele de mediu şi cele clinice. Studiile viitoare vor evalua importanţa clinică a acestor noi chlamydii (Corsaro D, Valassina M, Venditti D. Ingreasing diversity within Chlamydiae. *Crit Rev Microbiol* 2003 ; 29 : 37-78).

Cristina Tuchiluş

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

DEPISTAREA DIRECTĂ PRIN REACŢIA DE LEGARE ÎN LANŢ A COMPLEXULUI *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ÎN PROBE DE LICHID PLEURAL

Olivia Dorneanu[1], L.V. Boiculese[2], Henriette Ries[3], Daniela Diculencu[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa"Iaşi
1 Disciplina de Microbiologie
2 Disciplina de Informatică Medicală
3 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Freiburg
4 Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie Iaşi

DIRECT DETECTION BY LIGASE CHAIN REACTION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX IN PLEURAL FLUID SPECIMENS (Abstract) : Our purpose was to investigate the utility of the DNA amplification by ligase chain reaction (LCR) for the direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC) in pleural fluid specimens from patients suspected for tuberculous pleural effusion. We have used the LCx *M. tuberculosis* kit (Abbott) which uses the amplification of the gene that encodes for antigen b. We have examined 81 pleural fluid specimens by isolation (on Löwenstein-Jensen medium and MB/BacT system) and by LCR. Out of 10 positive specimens in culture, 4 were also positive by LCR ; out of 71 negative specimens in culture, 8 were positive by LCR. We have re-evaluated the LCR results according to the clinical diagnosis, sustained by the successful therapy, and to the pathological diagnosis on the pleural biopsy. The sensitivity and specificity of LCR in the diagnosis of tuberculous pleural effusion were 31.5% and 100%. This commercial LCR kit is a rapid, specific, but less sensitive test for the routine diagnosis of the tuberculous pleural effusion. **Key words** : TUBERCULOUS PLEURAL EFFUSION, DIAGNOSIS, LCR

Mycobacterium tuberculosis este un patogen extrem de abil cu prevalenţă în creştere în ţările în curs de dezvoltare şi este reemergent în lumea industrializată. Global, rămâne cea mai frecventă cauză de deces dintre agenţii infecţioşi. Recrudescenţa recentă a tuberculozei şi incidenţa crescută a tulpinilor rezistente la terapia anti-tuberculoasă standard argumentează importanţa diagnosticului rapid al acestei boli (1).

Diagnosticul de laborator al tuberculozei este dificil prin metode convenţionale ; baciloscopia este lipsită de sensibilitate, în special în produse patologice paucibacilare, iar cultivarea este o metodă lentă. De aici nevoia implementării unor metode de diagnostic mai rapide şi mai sensibile (2,3).

LCx *M. tuberculosis* (Abbott) foloseşte ca metodă de amplificare reacţia de legare în lanţ (*ligase chain reaction*, LCR) pentru a depista prezenţa ADN *M. tuberculosis* direct în produse patologice respiratorii. În studiul care urmează ne-am propus aprecierea eficienţei amplificării ADN prin LCR pentru detectarea complexului *M. tuberculosis* (CMT) direct în probe de lichid pleural.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am investigat 81 probe de lichid pleural recoltate de la pacienţi cu suspiciune clinică de pleurezie tuberculoasă internaţi în Clinica de Pneumoftiziologie Iaşi, pe o perioadă de şase luni. Probele au fost conservate prin congelare la -20°C până în momentul prelucrării, cu excepţia a 48 ore, interval de timp în care au fost transportate, la temperatura mediului ambiant,, la Laboratorul de PCR al Institutului de Microbiologie Medicală şi Igienă, Freiburg, Germania, unde am făcut testarea.

Pentru fiecare pacient am colectat date clinice care au inclus : rezultatul i.d.r. la tuberculină (2 U.T.), rezultatul examenului radiologic, tuberculoza în antecedentele personale şi/sau chimioterapia antituberculoasă, contactul cu pacienţi cu tuberculoză şi simptomatologia clinică.

Probele de lichid pleural au fost prelucrate prin :

- cultivare pe mediul Löwenstein-Jensen (Institutul Cantacuzino, Bucureşti) şi în sistem MB/BacT (Organon Teknika) ;
- LCR (LCx *M. tuberculosis* - Abbott), cu identificarea produsului de amplificare ca aparţinând complexului *M. tuberculosis*, printr-o tehnică microimunenzimatică.

Cele 4 sonde de oligonucleotide din testul LCx recunosc şi hibridizează cu o secvenţă ţintă specifică din ADN cromozomal al CMT (gena care codifică antigenul proteic b). Oligonucleotidele sunt concepute a fi complementare la secvenţa ţintă, astfel încât, în prezenţa ţintei, sondele se leagă adiacent una de alta. Ele pot fi cuplate ulterior pentru a forma produsul de amplificare, care serveşte apoi ca secvenţă ţintă suplimentară în cursul următoarelor runde de amplificare. Produsul de amplificare este apoi detectat cu ajutorul analizorului *Abbott LCx*.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cele 81 probe de lichid pleural investigate, 12 probe au fost pozitive prin LCx *M. tuberculosis* şi 10 probe au fost pozitive în cultură (pe mediu Löwenstein-Jensen şi/sau în sistem MB/BacT). Din 10 probe de lichid pleural pozitive în cultură, 4 au fost pozitive şi prin LCR; din 71 probe negative în cultură, 8 au fost pozitive prin LCR. Un număr de 38 de pacienţi au avut diagnosticul clinic de pleurezie tuberculoasă confirmat la externare. Rezultatele LCR, comparativ cu ale cultivării micobacteriilor, sunt prezentate în tabelul I.

Opt probe de lichid pleural au fost pozitive prin LCR, dar negative în cultură. Reevaluarea acestor rezultate funcţie de diagnosticul clinic, susţinut de rezultatul examenului anatomo-patologic al biopsiei pleurale şi proba terapeutică, a demonstrat faptul că erau real-pozitive.

În condiţiile studiului de faţă performanţele LCR în diagnosticul pleureziei tuberculoase sunt mai bune decât cele ale cultivării pe mediu Löwenstein-Jensen şi/sau în sistem MB/BacT (tabelul II). Doar specificitatea şi predicţia pozitivă sunt identice cu ale cultivării, maxime (fig. 1).

TABELUL I

Rezultatele LCR, comparativ cu izolarea micobacteriilor

		LCR	
		+	-
Cultivare	+	4	6
	-	8	63

TABELUL II

Parametrii de eficienţă ai LCR şi ai cultivării

	SN (%)	SP(%)	PP(%)	PN(%)	EF(%)
LCR vs. cultivare	40	88,7	33,3	91,3	82,7
LCR vs. diagnostic clinic	31,5	100	100	62,3	67,9
Cultivarea vs. diagnostic clinic	26,3	100	100	60,5	65,4

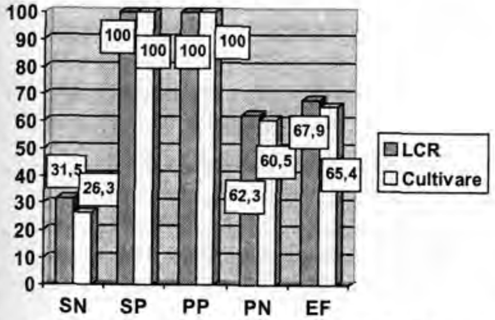


Fig. 1. Parametrii de eficienţă ai LCR şi ai cultivării în diagnosticul pleureziei tuberculoase

Pentru compararea celor două metode de diagnostic, ţinând cont de natura de tip discret a informaţiei, se poate aplica testul χ^2. Astfel am creat tabelul de contingenţă având pe coloane prezenţa, respectiv absenţa testului pozitiv, iar pe rânduri cele două metode testate.

Am verificat existenţa diferenţei semnificative între cele două metode folosind statistica Chi-pătrat. Aplicând formula Mantel-Haenszel obţinem $\chi^2 = 0{,}21$ şi, corespunzător, un nivel de semnificaţie p=0,64. Valoarea p calculată fiind mai mare decât nivelul de semnificaţie de 0,05, deduce că nu există diferenţă statistic semnificativă între cele două tehnici din punct de vedere al proporţiei deduse (4). Cu toate că tehnicile folosesc principii de lucru diferite, proporţiile deduse pentru test sunt egale.

Ce este demn de remarcat analizând tabelul I, este faptul că doar 4 probe au fost pozitive prin ambele tehnici (din cele 10 pozitive prin cultivare, respectiv 12 pozitive prin LCR).

TABELUL III

Tabel de contingenţă pentru compararea celor două tehnici

	Test (+)	Test (-)
LCR	12	69
Cultivare	10	71

Ca observaţie deducem că prin aplicarea concomitentă a celor două tehnici putem mări sensibilitatea depistării *M. tuberculosis* (în studiul nostru SN=47,3%).

Sensibilitatea unei metode este un parametru important în evaluarea unei tehnici noi de diagnostic. Vom compara sensibilitatea LCR cu cea a cultivării micobacteriilor în diagnosticul pleureziei tuberculoase. Pentru aceasta vom folosi estimarea intervalului de variaţie a sensibilităţii cu încredere de 95%, deci semnificaţie statistică α=0,05.

Formula de calcul a intervalului de încredere este :

$$SN = SN \pm Z_\alpha \cdot \sqrt{\frac{SN \cdot (1 - SN)}{nr.\ cazuri\ real\ pozitive}} \quad (5).$$

Din valorile tabelate ale curbei normalizate Gauss citim valoarea Zα=1,96 şi α=0,05.

În tabelele următoare prezentăm numărul de cazuri depistate prin LCR şi, respectiv, prin cultivare.

Valoarea sensibilităţii LCR în raport cu diagnosticul clinic este SN = 31,5%, iar intervalul de încredere este 31,5 ± 14,7 (16,8% : 46,2%).

Valoarea sensibilităţii cultivării în raport cu diagnosticul clinic este SN =

TABELUL IV

Rezultatele LCR comparativ cu diagnosticul clinic

		Diagnostic clinic	
		+	-
LCR	+	12	0
	-	26	43

TABELUL V

Rezultatele cultivării comparativ cu diagnosticul clinic

		Diagnostic clinic	
		+	-
Cultivare	+	10	0
	-	28	43

26,3%, iar intervalul de încredere este 26,3 ± 14,0 (12,3% : 40,3%).

După cum se poate observa, intervalele de încredere a celor 2 sensibilităţi se intersectează, ceea ce demonstrează că nu există diferenţă statistic semnificativă între cele două metode.

Sensibilitatea majorităţii tehnicilor de amplificare a acizilor nucleici disponibile comercial variază între 60% şi 90% atunci când sunt examinate produse patologice paucibacilare şi/sau de origine non-respiratorie (6-10).

În studiul nostru, sensibilitatea LCR în raport cu cultivarea este mai mică decât valorile prezentate în literatură. Parametrii de eficienţă satisfăcători şi automatizarea fac din testul LCx *M. tuberculosis* un mijloc valoros în diagnosticul de rutină al tuberculozei (2,10).

Sensibilitatea moderată a LCR (LCx *M. tuberculosis*) s-ar putea datora:

- prezenţei inhibitorilor amplificării în probe;
- capacităţii micobacteriilor de a forma agregate, ducând la o distribuţie neuniformă a bacteriilor în probe;
- existenţa unui număr redus de micobacterii în probe de lichid pleural (produse patologice paucibacilare);
- recoltarea a 1-2 în loc de 3 probe de lichid pleural de la acelaşi pacient;
- prelucrarea unui volum redus (500 ml) de produs patologic;
- transportul şi conservarea neadecvate ale produselor patologice, recoltate în România şi prelucrate în Germania.

LCx *M. tuberculosis* depistează şi identifică CMT în produse patologice într-un interval de timp foarte scurt (8 ore). Testul are însă dezavantajul de a identifica doar CMT, nu şi micobacterii atipice. În comparaţie, metodele de cultivare a micobacteriilor sunt mult mai lente: în medie 45 zile pentru apariţia culturii pe mediul Löwenstein-Jensen şi 18 zile în sistem MB/BacT. Pentru identificarea acestor culturi sunt necesare încă minim 14 zile (fig. 2).

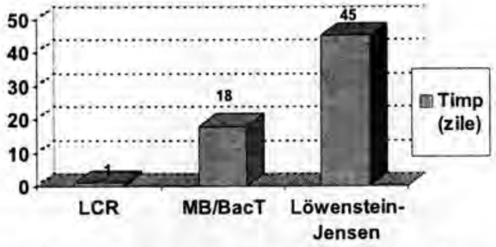


Fig. 2. Compararea timpului de diagnostic pentru LCR şi cultivare

Faptul că LCx *M. tuberculosis* identifică doar CMT nu reprezintă momentan un real dezavantaj, având în vedere endemia actuală de tuberculoză din România.

CONCLUZII

LCR (LCx *M. tuberculosis*) este o metodă de diagnostic a pleureziei tuberculoase mai sensibilă şi la fel de specifică precum cultivarea micobacteriilor pe mediu Löwenstein-Jensen şi/sau în sistem MB/BacT.

Prin aplicarea concomitentă a celor două tehnici putem mări sensibilitatea depistării *M. tuberculosis*.

În diagnosticul tuberculozei, LCR este o metodă mai rapidă decât izolarea micobacteriilor.

LCx *M. tuberculosis* depistează şi identifică în produse patologice doar complexul *M. tuberculosis*.

LCR este doar o metodă complementară de diagnostic a pleureziei tuberculoase şi nu poate înlocui izolarea micobacteriilor, singura care oferă tulpina infectantă, necesară testării sensibilităţii la antituberculoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Dolin PJ, Raviglione MC, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO* 1994; 72: 213-220.
2. Lindbrathen A, Gaustad P, Hovig B, Tonjum T. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex in clinical samples from patients in Norway by ligase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3248-3253.
3. Păduraru O. Diagnosticul de laborator al tuberculozei. *Rev Med Chir* 1999; 103/3-4: 83-88.
4. Azoicăi D, Boiculese L, Pisică-Donose G. Analiza statistică a datelor medicale. In: *Noţiuni de Metodologie Epidemiologică şi Statistică Medicală*. Iaşi: Ed. Edit Dan, 2001, 68-96.
5. Echochard R, Landrivon G. Studiile de strategii diagnostice. In: Landrivon G, Delahaye F, editors. *Cercetarea Clinică. De la idee la publicare*. Iaşi: Editura Edit Dan, 2002, 101-116.
6. Păduraru O, Ries H, Luca C. Diagnosticul rapid al meningitei tuberculoase printr-o metodă de amplificare genică: posibilităţi şi limite. *J Prev Med* 1999; 7 (1): 118-125.
7. Rodriguez JC, Fuentes E, Royo G. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum using PCR and chemoluminiscent display. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica* 1997; 15: 186-189.
8. Rosenkranz S, Wassermann K, Seeling R et al. Value of polymerase chain reaction (PCR) in diagnosis of tuberculosis and mycobacterium infections caused by ubiquitous mycobacteria. *Pneumologie* 1997; 51: 78-86.
9. Stauffer F, Mutschlechner R, Hasenberger P et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex by a commercial polymerase chain reaction kit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 1046-1051.
10. Tortoli E, Lavinia F, Simonetti MT. Evaluation of a commercial Ligase Chain reaction kit (Abbott LCx) for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary and extrapulmonary specimens. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2424-2426.

NOUTĂŢI

TERAPIA PRIN DIALIZĂ ŞI HOMEOSTAZIA CARNITINEI ENDOGENE

Rinichiul joacă un rol vital, prin procese extensive şi adaptative de reabsorbţie tubulară, în controlul poolului L-carnitinei endogene la om. Bolile renale pot să conducă la tulburări în homeostazia carnitinei şi terapia prin hemodializă pe termen lung poate să determine scăderi semnificative în nivelul plasmatic şi tisular al L-carnitinei precum şi o creştere în raportul acyl-L-carnitină / L-carnitină liberă. Aceste alterări pot să interfere cu oxidarea acizilor graşi care să fie înlocuiţi din ţesuturi de către nedoritele grupări acyl cu lanţuri scurte. Tulburările carnitinei determinate de dializă apar când aceste anomalii biochimice coexistă cu unele simptome clinice, cum ar fi oboseală musculară, cardiomiopatii, hipotensiune intradialitică sau anemia care este rezistentă la terapia cu eritropoetină. L-carnitina exogenă, administrată intravenos, este în prezent aprobată pentru tratamentul deficitului secundar de carnitină datorat tratamentului de lungă durată prin hemodializă. Deşi administrare iv a unei doze 20 mg/kg la sfârşitul fiecărei şedinţe de hemodilaiză duce la niveluri plasmatice de L-canitină peste valoarea celor fiziologice, acest lucru nu a fost pus în relaţie cu apariţia unor efecte adverse. Deoarece peste 99% din poolul carnitinei este localizat înafara plasmei, nivelurile plasmatice peste cele fiziologice se pare că sunt necesare pentru a asigura refacerea depozitelor musculare depletizate. A fost utilizată şi L-carnitină orală dar biodisponibilitatea acesteia este scăzută (< 15%) la subiecţii sănătoşi, iar la cei cu insuficienţă renală terminală nu este cunoscută. În plus de aceasta, degradarea digestivă a L-carnitinei în trimethylamină şi alţi compuşi limitează folosirea pe termen lung a L- carnitinei pe cale orală la această categorie de bolnavi (Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (4 Suppl 4): S13-26).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

SUPRAVIEŢUIREA GLOBALĂ ÎN LIMFOAME MALIGNE LA COPIL APRECIATĂ PRIN METODA KAPLAN MAIER

Aurica Rugină[1], Ingrid Miron[2], O. Brumaru[2], D. Moraru[3], I. Tansanu[1], Doina Georgescu[4], Doina Mihăilă[4]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica a IV-a Pediatrie
3 Clinica a III-a Pediatrie .
Spital Clinic de Urgenţe Copii "Sf. Maria" Iaşi
4 Laboratorul de hematologie

THE GLOBAL SURVIVAL RATE CALCULATED BY KAPLAN MAIER METHOD IN CHILDREN WITH MALIGNANT LYMPHOMAS (Abstract) : The Kaplan Maier method is being used in oncology in order to calculate the survival rate during/ at the end of the study. The purpose of this study is the assessment of the survival period referred to the clinical and histopathological state, laboratory findings, the diagnostic and treatment time. The material of the study is a LIMCO group (n=308 cases) hospitalized in the Oncology Department of the Children's Clinical and Emergency Hospital "Sf. Maria", Iaşi between 1980 - 1995. The LIMCO group was divided in 2 smaller groups : LMH group (110 cases) and a LMNH group (198 cases). The results statistical analysis was made by $\chi 2$, Long-Rank and Breslow test. The results established a series of favorable LIMCO prognostic factors referred to the clinical state I - II, the histopathological type, normal or pathological laboratory findings at the first admission and the quality of the remission after the multimodal treatment. **Key words** : GLOBAL SURVIVAL RATE, MALGNANT LYMPHOMAS, CHILDREN

Exceptând primul an de viaţă, ce are o patologie oarecum diferită de alte vârste, tabloul actual al morbidităţii şi mortalităţii copilului 1-16 ani este dominat - în pondere şi tendinţe variate cu vârsta - de traumatisme-intoxicaţii, boli respiratorii acute ; boli infecţioase şi tumori maligne (tabel I).

Metoda Kaplan-Maier se aplică în oncologie pentru calculul supravieţuirii în timpul/la sfârşitul studiului. Rezultatele folosesc în aprecierea evoluţiei bolii şi eficacităţii terapiei aplicate pentru comparaţii între stadii clinice de boală, grade de remisiune, grupe de bolnavi, cu/între localizări canceroase, cu alte studii în aceeaşi tema ş.a. (2).

Scopul studiului constă în aprecierea duratei supravieţuirii cazurilor cu limfoame maligne Hodgkin (LMH) şi limfoame maligne non-Hodgkin (LMNH) în raport cu stadiul clinic, histopatologic, teste de laborator, precocitatea diagnosticului şi tratamentului, prin metoda Kaplan Maier.

MATERIAL ŞI METODĂ

TABELUL I
Tabloul mortalităţii la vârstele 1-16 ani în România-1994 (la 100 din total decese)

Cauze	%
Traumatisme, intoxicaţii	40,5%
Boli acute respiratorii	16,3%
Boli infecţioase	13,4%
Tumori maligne	10,4%
Boli neurologice şi a organelor de simţ	7,8%
Anomalii congenitale	5,1%
Boli digestive	2,7%

Cunoaşterea fenomenului limfoame maligne la copil (LIMCO) s-a efectuat pe copiii spitalizaţi în secţia de oncologie a Spitalului Clinic de Urgenţă Copii "Sf. Maria", Iaşi în perioada 1980-1995 (studiu retrospectiv). S-a apreciat şi evoluţia sub tratamentul multimodal specific aplicat (studiu retroprospectiv). Selectarea cazurilor în loturile de studiu s-a bazat pe criterii/condiţii obligatorii de îndeplinit privind aspectele clinice ale bolii, examenele de laborator specifice (hematologice, biochimice, imunologice), aspectele imagistice şi examenele histopatologice ce existau în documentele medicale de bază (foi de observaţie - de la primo şi reinternări, registre cu examene histopatologice, registre de radiologie ş.a.) ale cazurilor din perioada luată în studiu. Formarea loturilor martor/control s-a efectuat prin metoda perechilor, necesare anchetelor analitice retrospective. Nominalizarea acestor cazuri s-a făcut la hazard din spitalizaţii în aceeaşi perioadă cu alte boli (grup heterogen de boli) în structuri comparabile pe sexe şi grupe de vârstă similare cu loturile de studiu (tabel II).

Principiul metodei Kaplan Maier este următorul : probabilitatea ca un bolnav să supravieţuiască o anumită perioadă este în funcţie de probabilitatea de a ajunge în această perioadă. Datorită operaţiilor laborioase a fost folosită iniţial pentru efective mici. Folosirea computerului permite aplicarea ei şi la efective mari de bolnavi. Formul de calcul : $Si = ?\ (ri - di)/ri$

Si = supravieţuirea la interval/perioadă i ;

? = produs ;

ri = număr bolnavi expuşi riscului în perioada i ;

di = număr decese în perioada i ;

În operaţiile de calcul datele sunt aranjate de computer în ordinea crescândă a supravieţuirii notând distinct cazurile pierdute/retrase. Tabelul de lucrul conţine : numărul curent dat bolnavului ; supravieţuirea în luni/ săptămâni a bolnavului ; dacă a decedat sau nu la data calculelor, numărul bolnavilor expuşi riscului (ri), supravieţuirea pentru durata ri-di/ ri şi supravieţuirea cumulată $Si = ?(ri-di)/ri$.

Metoda a fost aplicată lotului LMH şi LMNH apelând la ajutorul unui computer pentru supravieţuirea globală, supravieţuirea la bolnavii cu diferite localizări, cu pozitivitatea unor markeri sau examene clinice de laborator pe stadii clinice de boală.

Rezultatele obţinute au fost analizate statistic prin testul ?2, Long-Rank şi Breslow. Când au existat diferenţe semnificative ($p < 0{,}05$), parametrul respectiv a fost denumit cu valoare prognostică (factor de prognostic). Când $p = 0{,}05$ parametrul respectiv nu este factor de prognostic ci de evolutivitate a bolii.

TABELUL II
Mărimea şi structura loturilor de studiu şi martor

Vârsta	**LMH**		**LMNH**	
	Bolnavi	**Martor**	**Bolnavi**	**Martor**
0-4 ani	34	70	68	138
5-9 ani	38	80	64	130
10-14 ani	35	72	55	110
15-16 ani	3	8	11	22
Total	**110**	**230**	**198**	**400**

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Supravieţuirea globală în lotul LMH tratat (n=110 cazuri) a fost de 92% la 20 de luni de urmărire, de 84% la 40 luni, 74% la 60 de luni şi 68% la 100 de luni (fig. 1). Au fost cazuri în lot urmărite şi după acest interval (până la 168 luni), dar numărul mic face ca probabilitatea de a greşi în aprecierea supravieţuirii să fie mare şi în consecinţă, ne-am oprit în aprecierea acestui parametru la 100 luni de la diagnostic.

Deşi tratamentele moderne au prelungit durata de viaţă a copiilor cu LMH (3), extinderea bolii (studiul clinic) rămâne factorul principal de prognostic (4). Aprecierea supravieţuirii cumulate după stadiul clinic de boală este prezentată în fig. 2.

Se remarcă faptul că bolnavii din stadiul clinic II au o supravieţuire de 96% la 60 luni şi 94% la 100 luni, cei din stadiul III 48% la 60 luni şi 38% la 80 luni, iar cei din stadiu IV de 50% la 20 luni şi 18% la 60 luni. Diferenţele de supravieţuire între stadiile clinice sunt statistic semnificative ($p<0,05$) conferindu-i acestui parametru valoare de factor de prognostic.

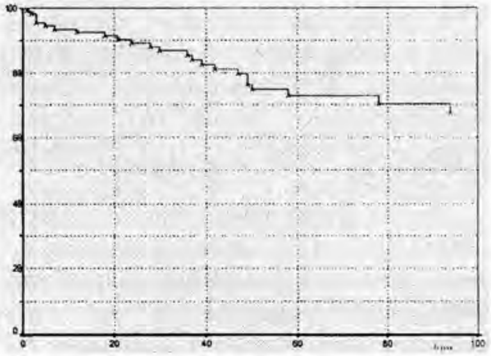
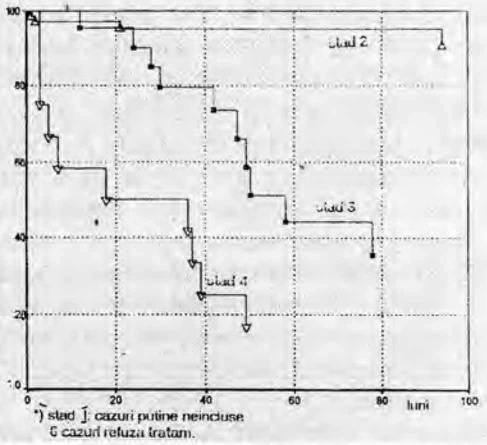


Fig. 1. Supravieţuirea globală în LMH la 100 din total cazuri (n=104)



*) stad I: cazuri putine neincluse
6 cazuri refuza tratam.

Fig. 2. Supravieţuirea cumulată pe stadii clinice în LMH la 100 din total cazuri (n=104)

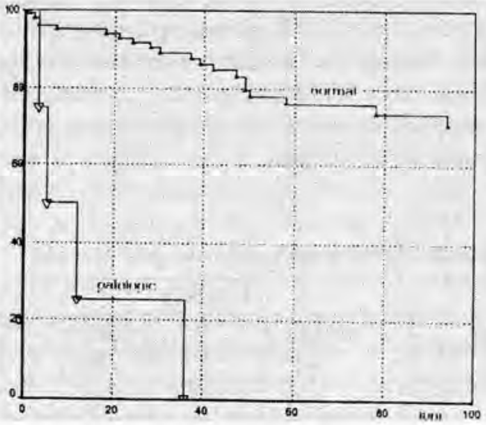


Fig. 3. Supravieţuirea la cazurile cu LDH patologic la prima internare la 100 din total cazuri LMH (n=108)

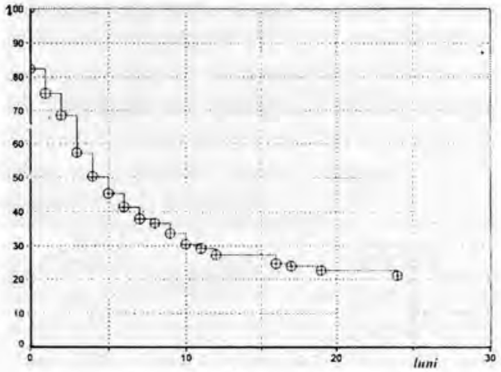


Fig. 4. Supravieţuirea globală în LMNH n=198, la 100 din totalul cazurilor

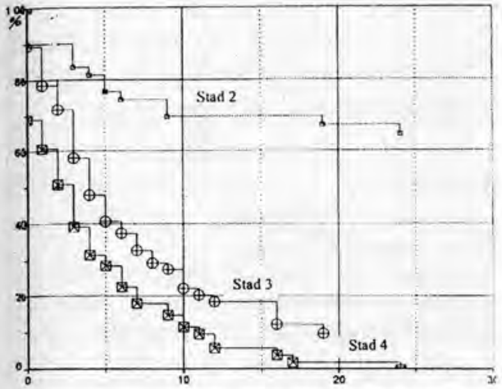


Fig. 5. Supravieţuirea globală pe stadii clinice

După stadiul "patologic" sunt diferenţe statistic semnificative între formele cu predominanţă limfocitară, care au supravieţuire de 91% la 80 luni şi scleroză nodulară şi celularitate mixtă cu supravieţuire de 70% la 80 luni, dar mai ales la cei cu depleţie limfoidă, cu supravieţuire 40% la 40 luni. Nu sunt diferenţe statistice ($p>0,05$) între formele cu scleroză nodulară şi cele cu celularitate mixtă.

Dintre investigaţiile de laborator analizate în raport cu supravieţuirea globală a lotului LMH s-a observat diferenţă statistic semnificativă ($p<0.05$) pentru determinarea LDH (fig. 3). Valori ale LDH sub 200u/ml la primo internare la 98 cazuri se asociază cu o supravieţuire de 74% din cazuri la peste 90 luni urmărire, faţă de valorile peste 200 u/ml la 6 cazuri, care se asociază cu o supravieţuire zero la 40 luni. Rezultă că LDH crescut la prima internare poate fi considerat factor de prognostic nefavorabil.

Supravieţuirea globală în lotul LMNH tratat (n=198 cazuri) a fost de 20% la 30 luni urmărire, evoluţia cazurilor fiind caracteristică printr-o cădere foarte rapidă a curbei de supravieţuire în primele 8 luni de la diagnostic (fig. 4). Rezultatele noastre sunt sub ratele de supravieţuire publicate pentru limfoamele diseminate cu o supravieţuire de 50-75% la 36-60 luni (5). De aceea, am cercetat acest parametru în relaţie cu localizarea abdominală sau nonabdominală a LMNH, cu stadiile clinice şi cu gradul remisiunii, pentru a găsi factori prognostici care ar putea explica acest fapt.

Localizarea abdominală (fig. 5) are o supravieţuire mai bună la 30 luni de la diagnostic, respectiv 40%, faţă de localizarea nonabdominală la care supravieţuirea este de aproximativ 10%. Diferenţa este statistic semnificativă ($p<0,05$), deci localizarea abdominală a LMNH are un prognostic mai bun. Supravieţuirea globală pe stadii clinice de boală (fig. 5) arată o supravieţuire de 70% la 30 luni de la diagnostic pentru bolnavii diagnosticaţi în stadiul II. Necesitatea unui diagnostic precoce este imperioasă pentru practica pediatrică, deoarece se observă că diferenţa dintre supravieţuirea în stadiul II şi celelalte stadii este semnificativă ($p<0,05$). Rezultă că diagnosticul în stadiul de boală localizată, când şi chimioterapia este mai puţin agresivă, este cel mai important factor de prognostic.

În funcţie de calitatea remisiunii se observă diferenţe statistic semnificative între remisiunea completă care determină o supravieţuire la 30 luni de 55-60% cazuri, remisiune parţială, care are o supravieţuire la 20 luni în jur de 5% şi boală evolutivă cu supravieţuirea zero la 8 luni. Obţinerea remisiunii complete după tratament reprezintă un factor de prognostic favorabil, cu speranţa de supravieţuire spre 5 ani, când boala poate fi considerată teoretic vindecată.

CONCLUZII

Aprecierea ratei de supravieţuire globală în LIMCO, prin metoda Kaplan Meier, a permis stabilirea unor factori de prognostic ai bolii.

Factorii cu prognostic favorabil în lotul LMH sunt: stadiul clinic I-II, topul histopatologic cu predominanţă limfocitară, LDH

normal la prima internare şi remisiunea completă pe termen lung.

Factorii cu prognostic favorabil în lotul LMNH sunt: stadiul clinic I-II, localizarea abdominală, calitatea remisiunii, tipul histologic limfoblastic sau nonlimfoblastic şi valoarea normală a beta2 microglobulinei la prima internare

BIBLIOGRAFIE

1. *** ***Breviar de statistică sanitară*, CCSS-MS, 1960-1995.**
2. Ghilezan N. *Oncologie generală*, Bucureşti: Ed. Medicală, 1992, 367-368.
3. Urba JW, Longo DL et al. Hodgkin's disease. N Engl J Med 1992; 326.
4. William WJ, Beutler E, Erslev AJ, Litchtmen MA. Hematology. 4th edition. 1991, 905-1005.
5. Simon R, Durrleman S, Hoppe RH, Bonadonna G et al. The non-Hogkin lymphoma. Pathologic classification project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas. *Ann Int Med* 1988, 939-945.

NOUTĂŢI

BENIDIPINA ASIGURĂ PROTECŢIE FAŢĂ DE LEZIUNILE INDUSE DE PEROXIDUL DE HIDROGEN ÎN INIMA IZOLATĂ DE ŞOBOLAN

Benidipina este o 1,4-dihiropiridină utilizată în tratamentul hipertensiunii arteriale şi anginei pectorale. Substanţa îşi exercită efectul terapeutic prin blocarea canalelor de calciu. Alături de aceasta, substanţa reduce stresul oxidativ în celulele miocardice, fenomen consecutiv reperfuzării miocardului ischemic. Perfuzarea, cu o soluţie de peroxid de hidrogen, a inimilor izolate de şobolan determină apariţia stresului oxidativ, creşterea cantităţii de lactatdehidrogenază, intensificarea peroxidării lipidelor membranare şi afectarea morfologică a celulelor miocardice. În cazul inimilor pretratate cu benidipină sau nifedipină, fenomenele oxidative au fost reduse semnificativ. Dozele de benidipină necesare pentru tratarea afecţiunilor cardiace şi pentru contracararea stresului oxidativ, sunt de 10 ori mai mici comparativ cu cele de nifedipină. Se observă că benidipina, datorită lipofiliei crescute, se acumulează în cantitate mare în membrana celulei miocardice (Yao K, Ina Y, Sonoda R, Nagashima K, Ohmori K, Ohno T. Protective effects of benidipine on hydrogen peroxide-induced injury in rat isolated hearts. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 109-114).

Cornelia Mircea

ALELELE APOLIPOPROTEINEI E ŞI CALCIFICĂRILE VALVULARE CARDIACE

Studiul alelelor apolipoproteinei E a pus în evidenţă riscul cardiovascular crescut în prezenţa apo E4, nu numai în cazul arteriopatiei coronariene, dar şi în cazul leziunilor valvulare degenerative (stenoza aortică, calcificare de inel mitral). Studiul s-a realizat pe un număr de 802 pacienţi cu leziuni valvulare calcificate, evaluaţi prin ecocardiografie transtoracică. După analiza datelor prin regresie logistică s-au constatat diferenţe semnificative statistic între distribuţia genotipică a alelelor, cu predominenţa apo E4 la pacienţii cu stenoze aortice aterosclerotice (40% faţă de 27%, p=0,01), dar fără diferenţe semnificative la pacienţii cu calcificare de inel mitral posterior (30% fata de 27%, p=0,59). În cadrul analizei multivariate în funcţie de sex, vârstă, nivelele LDL, boală coronariană preexistentă, numai vârsta înaintată şi varianta apo E4 au fost găsite predictori independenţi pentru stenoza aortică aterosclerotică. Acest studiu extinde importanţa determinării alelelor apo E4 de la ateroscleroza coronariană şi boala Alzheimer, pentru care asocierea era cunoscută, la leziunile valvulare aterosclerotice degenerative (Novaro GM et al. Association between apolipoprotein E alleles and calcific valvular heart disease. *Circulation* 2003; 108: 1804-1807).

Corina Dima-Cozma

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

STATISTICAL EPIDEMIOLOGICAL SCREENING METHODS ASSESSING CERTAIN BIOCHEMICAL MARKERS

Doina Azoicăi[1], L.V. Boiculese[2], C. Rezuş[3], Mihaela Perjoiu[1], A. Ivan[1]
University of Medicine and Pharmacy "Gr.T. Popa" Iaşi
School of Medicine
1 Department of Epidemiology,
2 Department of Medical Informatics and Biostatistics
3 IIIrd Medical Clinic - Cardiology

STATISTICAL EPIDEMIOLOGICAL SCREENING METHODS ASSESSING CERTAIN BIOCHEMICAL MARKERS (Abstract): The epidemiological studies have shown that it is difficult to define a "normal" value for the serum concentration of some biochemical markers with predictive significance for cardiovascular diseases (CVDs) as follows: total cholesterol (TC), total lipids (TL), triglycerides (TG), glycemia (G), and urea (U). Our study establishes the mean and limit values of the normality for the above mentioned markers, in an adult population from the Iaşi City, using the epidemiological screening method. The employed methodology includes the records of the results of 2788 biochemical determinations during a period of 5 years, in order to assess the state of health of the population, as well the data working up and interpretation by means of the EpiInfo computer program. By testing a series of "normal" limits, the values found with apparent healthy persons (n = 2691) and persons previously diagnosed with diabetes mellitus or CVDs (n = 97) were analyzed in a differentiated way. In the sample of apparent healthy individuals, with the age between 20 and up to 60, the mean values were: 210mg% for TC; 6.74 g$^{\circ}/_{oo}$ - TL; 125.74 mg% - TG; 0.91 g% - G and 0.34 g% - U. Satisfactory correlations (correlation coefficient - "r") of age with the values of TC (r=0,38); TG (r=0,26) and G (r=0,23) comparatively with U (r=0,15) or TL (r =0,14) were noticed. The comparison of the mean values between males and females did not reveal a significant difference ($p > 0.05$) for any of the assessed constants. The clinical and community studies of the CVD risk assessed in the Iaşi City area will have to be referred to the registered and analyzed values of this epidemiological screening in the interpretation of some biochemical markers data. **Key words**: SCREENING, CARDIOVASCULAR DISEASES, CHOLESTEROL, PREVENTION

The forecast for this millennium estimates the maintaining of the cardiovascular diseases (CVDs) pandemic; this opinion is justified by the existence of numerous risk factors (RF) aggregation involved in the pathogenesis of these diseases, most of them being generated by present-day life conditions (1).

Hypercholesteremia's direct involving in the atherogenesis processes represents the main subjects of many controversies. Important epidemiological studies (Framingham, Multiple Risk Factor Intervention Trial - MRFTT, Lipid Research Clinics Program - LRCR etc.) noticed the exponential relation between cholesteremia and the coronary risk (2).

Cholesteremia presents a continuous distribution in the general population; a clear separation between the "normal" and "at risk level" values is not possible. At the same time, it is considered that the relation between the cholesterol values and the coronary disease is a permanent one, its origin being the most reduced level of this biological marker itself (3,4).

Preventive studies demonstrated the benefits registered due to the cholesterolaemia reduction as a result both of the primary protection measures applied on the individuals without ischemic disease and of the secondary ones, which are addressed to sick persons with myocardial infarction records (5,6,7).

Taking into account all the assessment imperfections, the cholesterol is the most used epidemiological indicator for the CVDs risk, especially in the community screenings that are realized on large population samples; they specify the results correction methods in order to reduce the number of the confused factors, which derive from the low sensitivity and specificity features of the dosing techniques (4,8,9, 10,11).

Due to the already known individual variations which are related to different factors (such as race, sex, nutritional habits, overweight, alcohol ingestion, tobaccoism, physical activity, season, associated medication etc.) the recurrent question is: "How reliable is the cholesterol value?"

In order to reduce the above-mentioned disadvantages, the epidemiological risk assessment serological screenings have to adopt a flexible interpretation attitude, taking into account the observations belonging to the "individual" or "population group" cholesterol areas (6,7,12,13,14).

The concordant epidemiological studies underlined that an increase by 1% of the cholesterolaemia raises the ischemic cardiopathy risk by 2% and at a population level, its decrease by 0.5 g/l reduces the CVD probability by 30-40%. These reasons support the utilization of the serum cholesterol as a marker of the coronary risk and as a method of modelling the community preventive programs, even if the technical conditions of assessment are limited (2,5).

The purpose of the present study is to establish the mean values and especially the "normal" limit of some cardiovascular risk biochemical markers, with an adult population, from an area characterized by individual, community and geographical peculiarities, by using the serum-epidemiological screening method.

MATERIAL AND METHODS

The descriptive transversal study consisted in the recording of the biochemical determinations of 2788 individuals, in order to determine certain serum constants. The study was realized in a profile laboratory, during a period of five years (1994-1998). It was meant to assess the state of health of a population segment from the Iaşi City.

The biological markers with a predictive significance for the cardiovascular risk - dosed by the classical methods - were: total cholesterol (TC), total lipids (TL); triglycerides (TG), glycemia (G), urea (U).

Due to the purpose of the research (i.e. the assessment of the "normal" "areas" or "limits") and the necessity of eliminating the bias deriving from the lack of cases selection (required by the transversal study methodology) the values were analyzed in a differentiated way for the "apparently healthy" persons (n = 2691) and those previously diagnosed diabetes mellitus or CVDs (n = 97). The EPI/INFO data processing allowed the assessment of the prevalence level (PL) and some statistical indicators: mean, median, standard error of the mean - SEM, variation coefficient - VC, correlation coefficient – r and ANOVA test for comparing the mean value from different populations.

The standard error for the mean was computed with the next formula

$SEM = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$:, were σ is the standard deviation and *n* is the sample size.

The confidence limits for the mean cholesterol value, with 95% probability, were deduced taking into account that the distribution of the mean values is approximately normal. Therefore it is possible to obtain good results by using the normal theory.

The confidence limits of μ is computed as $\overline{X} \pm t_{(\alpha/2,n)} \cdot SEM$. Here $\overline{X}$ is the sample mean value and $t_{(\alpha/2,n)}$ is the Student distribution of a and n parameters. If n is grater than 30 (as in our examples) the *t* value equals the *z* value from the normal distribution. For 95% probability the *z* value is 1.96.

The significance of the comparison of the mean cholesterol values between male and female and the Fisher value was also computed.

RESULTS AND DISCUTION

1. The mean values and "normal" limits of some biological constants that were assessed by the national surveys of the population's health allowed us to establish a standard for the clinical and community medical practice. The prevalent individual and geographical features indicated by the biochemical constants variability (and particularly by that of TC) made us think that the re-adjustment of those parameters to the peculiarities of the population from our area might be useful.

The results of the screening assessing the health of the Romanian population, realized in 1986, show that the TC level varied between 185 and 253 mg% for the mean and 200-232 mg% for the median, on a representative sample (14,000) (15).

The "normal" inferior limit was 156 mg% with males and 150 mg% with females. The superior limit was 280 mg% in males and 310 mg% in females. As for the geographical characteristics of the Moldavian Plateau, a clear modification of the TC level in relation with the age was noticed (Table I). The cholesterol mean for the highest age group, is increased for the female comparatively with the male, even if at lower ages the situation is reversed.

2. The results of the biochemical assessments of the screened population.

The quantity of collected data during a period of 5 years was almost constant, more than 500 biochemical dosing results were analyzed on a yearly basis, out of a total number of 2788 persons.

A significant difference in the age group but not on the sex (51.9% - females) to which the inquired persons belong to could be noticed; this variation was explained by the random data collection realized without any previous selection of the cases which were analyzed according to their successive registering in the biochemical laboratory documents (Table II).

That laboratory represents a biological constants assessment department, catering for an ambulatory medical segment; that is why in our study an increased preponderance of the "apparently healthy" persons can be noticed (96.5%), as a result of an increased number of recommendations of periodical preventive control coming from the Polyclinics physicians.

Because of the no homogeneous character of the analyzed sample, the mean values of the TC varied from 193.1 mg% from persons whose age was 30-34 to 234.7 mg% for those being more than 70 years old (Table III). There is only one group of age with the interval limits for the cholesterol less than 200 mg%.

At the same time we could notice a certain variability of the recorded values, depending both on the subjects' sex (Table IV, Table V) and health (96.5% healthy individuals= 2691 persons; 2.9% suffering

TABLE I

The mean cholesterol values reported according to areas, sex, and age group (*Ministry* of Health, "CCSS" ; Bucharest, 1986)

Cholesterol - mg%

	Area	Sex	Age group (years)					
			30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	60-64
I	Inter-Carpathian Depression	M F	206 185	210 199	208 203	212 202	217 211	215 227
II	Sub-Carpathians	M F	213 213	217 212	224 212	229 225	225 233	214 236
III	West Hills	M F	208 191	204 205	213 211	219 210	218 217	200 212
IV	Moldavian Plateau	M F	207 203	209 203	212 207	216 217	217 219	215 235
V	Getic Plateau	M F	214 210	214 208	222 211	218 225	216 232	210 228
VI	Transylvanian Plateau	M F	200 193	209 200	210 201	209 206	211 215	217 219
VII	Danubian Plain	M F	203 200	215 202	212 212	212 213	215 224	217 232
VIII	West Plain	M F	219 211	217 215	228 213	224 217	221 236	233 246
IX	Seaside Delta	M F	192 200	211 204	214 204	219 227	244 224	192 245
X	Bucharest City	M F	223 219	229 225	232 230	240 232	240 242	248 253

TABLE II

The features of the screened population sample

No. of determination/year					Age (years)					Sex	
1994	1995	1996	1997	1998	20-30	31- 40	41- 50	51- 60	>60	M	F
520	563	555	570	580	275	784	1095	443	191	1340	1448
8.7 %	20.2%	19.9%	20.4%	20.8 %	9.8%	28.1 %	39.3 %	15.9 %	6.9%	48.1 %	51.9%

TABEL III

The mean, median, minimum, maximum and confidence limits for the mean for the total cholesterol values of the screened subjects

Cholesterol - mg%

Age (year)	Mean	Median	Min	Max	SEM*	Mean interval	
						Lower	Upper
30-34	193.1	190	140	260	1.33	190.5	195.7
35-39	204.9	202	145	372	1.23	202.5	207.3
40-44	213.2	215	140	325	1.31	210.6	215.8
45-49	223.2	220	140	350	1.59	220.1	226.3
50-54	226.6	224	145	400	2.58	221.5	231.7
55-59	226.0	221	140	370	3.26	219.6	232.4
60-64	233.1	235	140	360	3.37	226.5	239.7
65-69	225.3	218	156	437	7.82	210.0	240.6
70-74	234.7	237	156	312	7.39	220.2	249.2

SEM*- standard error of the mean

TABLE IV

Screened subjects' mean, median, minimum and maximum total cholesterol values recorded according to age group and sex

Cholesterol- mg%

Age (year)	Mean		Median		Minimum		Maximum		SEM*	
	M	F	F	M	F	M	F	M	F	M
30-34	190.5	195.5	190	195	140	140	260	258	1.78	2.08
35-39	204.2	205.4	200	205	145	150	338	372	1.60	1.91
40-44	213.5	211.9	215	210	140	140	300	325	1.89	1.86
45-49	222.9	222.5	220	224.5	140	140	350	350	2.30	2.31
50-54	226.5	224	225	216	150	145	400	380	3.57	3.69
55-59	222.4	229.4	220	227	145	140	320	370	4.04	5.12
60-64	228	240.2	227	240	140	166	291	360	4.4	5.12
65-69	231.6	219.3	234	202.5	175	156	300	437	8.7	12.89
70-74	232.5	239	235	261.5	170	156	312	281	8.9	13.74

SEM*- standard error of the mean

TABLE V

The comparison of the screened subjects' total cholesterol mean values recorded according to age group and sex

Cholesterol- mg%

Age (years)	Mean		Significance test	
	Female	Male	F	P
30-34	190.5	195.5	3.33	0.06
35-39	204.2	205.4	0.22	0.63
40-44	213.5	211.98	0.33	0.56
45-49	222.9	222.5	0.01	0.90
50-54	226.8	224	0.31	0.58
55-59	222.4	229.4	0.95	0.33
60-64	228	240.28	3.30	0.07
65-69	231.6	219.3	0.61	0.43
70-74	232.5	239	0.17	0.68

from CVDs == 80 persons; 0.6% suffering from diabetes mellitus =17 persons). This observation applies both to TC and TL or TG.

Considering as a landmark the "standard" values reported by scientific literature as an overall estimation of the "normal" limits (4), in the case of the analyzed constants (TC < 200 mg% ; TL < 8 mg% ; TG < 140% (F) and <165% (M); G < 120 mg% ; U < 40 mg%, we could notice an increased prevalence (62.9%) of the TC values which go beyond the recommended level (? 200 mg%) (Table VI).

This fact determined us to realize a differentiated assessment of the TC with "apparently healthy" persons and those having pathological records, in order to get a more objective estimation of the recorded data concerning the analyzed general population.

3. The results of the biochemical assessment with the healthy population.

Out of the total number of 2788 persons investigated through the serum-epidemiological screening method, 2691 were labeled as "apparently healthy" persons, as a result of both the absence of the clinical features of CVDs or diabetes mellitus

TABLE VI

The prevalence of the biological constants values with the screened persons according to a standard level

	TC (mg%)		TL(g‰)		U(mg%)			TG (mg%)					
								Female			Male		
	<200	>200	<8	>8	<20	20-40	>40	<40	40-140	>140	<60	60-165	>165
Nr	1033	1755	2320	468	3	2406	379	30	987	431	87	998	255
%	37.1	62.9	85.2	14.8	0.1	86.3	13.6	1.1	35.4	15.5	3.1	35.8	9.1

during the previous examination and the non-existence of risk records.

The TC mean value of this sample of the inquired adult population was 211.7 mg% and the median value amounted to 210 mg%. A significant difference between the minimum and maximum recorded values was noticed (135 mg% the minimum and 437 mg% the maximum) both for males and females pertaining to various age groups, as in the case of the national assessment results. By applying the methods that assess the correlation between the quantitative parameters, we obtained a positive and significant correlation between the age and the TC ($r = 0.38$), TG ($r = 0.26$) and G ($r = 0.23$) values, in comparison with U ($r = 0.15$) or TL ($r = 0.14$). The absence of strong correlations between the two variables (for an $r > 0.50$) confirms the fact, already demonstrated, that the unalterable risk factor - i. e. the age - is not an element which influences the biological constant variability in an absolute way ; these results allowed us to estimate a favorable evolution of the lipid biological features of a population in which the individual or environmental variables factors are successfully controlled by preventive programs.

CONCLUSIONS

1. The biochemical screening represents an epidemiological assessment method that is necessary for estimating the "normal" limits or "areas" of some biological markers on a regular basis, with a population characterized by individual and geographical peculiarities.

2. The transversal study that was realized on a representative sample of the Iasi City adult population revealed significant variations of the standardized limits, especially in the TC values.

3. The correction of some increased levels of the analyzed constants, characterizing a specific area, will be possible if the primary prevention measures, methodically applied in the community through a Cardiovascular Diseases National Preventive Program, follow the reduction of those variable factors which are known to be involved in the metabolic troubles appearance.

4. In the interpretation of the data concerning some biochemical markers, the clinical community studies of the CVDs risk estimation will have to relate to the "normal area" values, estimated by the serum-epidemiological screening too.

REFERENCES

1. Tyroler HA. Coronary heart disease epidemiology in the 21st Century. *Epidemiol Rev* 2000 ; 22, 1 : 7-13.
2. Grover SA, Palmer CS, Coupal L. Serum lipid screening to identify high-risk individuals for coronary death. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 679-684.

3. Apetrei E, Arsenescu I. *Clasificări şi unele ghiduri practice în bolile cardiovasculare.* Bucureşti : Ed. Info Medica, 2002.
4. *** *Date esenţiale de epidemiologie descriptivă a bolilor cardiovasculare în România* ; Societatea Română de Cardiologie, Comisia de Cardiologie a Ministerului Sănătăţii, 2000.
5. Pyorala K, Backer G, Graham I, Wood D. Prevention de la maladie coronarienne en pratique clinique. Recomandations du Groupe de travail des Societes europeennes de cardiologie, a atherosclerose et d'hypertension. *Arch Malad Coeur Vaisseaux* 1995 ; 10, Suppl : 1491-1542.
6. Wood D, Al Becker G, Faergeman O et al. *Clinician's manual on total risk management. A guide to prevention of coronary heart disease.* Science Press Ltd and the European Society of Cardiology, 2000.
7. *** Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *BMJ* 2000 ; 320 : 705-708.
8. Good OK, Miller IP, Heagerty AM. Hyperlipidaemia, hypertension and coronary heart disease. *Lancet* 1995 ; 345 : 362- 364.
9. Azoicăi D, Ivan A , Gheorghiţă N et al. Contribuţii la ameliorarea metodelor de evaluare epidemiologică in bolile cardiovasculare prin markeri biologici. *Rev Bact Virusol Parasitol. Epidemiol* Bucuresti, 1995 ; 3-4 : 211-214.
10. Azoicăi D, Ivan A, Gheorghiţă N et al. Validarea metodei de dozare a apolipoproteinelor ca indicator sensibil de apreciere a dismetabolismului lipidic la popular cu risc pentru hipertensiunea arteriala esenţială. *Rom Heart J* 1995 ; 1 : 5-9.
11. Assmann O, Culler P, Schulte H. The Nunster heart study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998 ; 19, Suppl A : A2-A11.
12. Ivan A, Azoicăi D, Groll M et al. Efficacy of multidisciplinary epidemiological screening in the primary prevention of essential arterial hypertension. *Rev MedChir* 1993 ; 97 (1-2) : 459-465.
13. Ivan A, Azoicăi D, Costan A. The prevalence of arterial hypertension and some risk factors in urban and rural areas in North-Eastern Romania. *J Med Prev* 1998 ; 102, 6, 1 : 107-116.
14. *** Ghid de evaluare şi tratament al sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare persistentă de ST. Ghidul Societăţii Europene de Cardiologie. *Rev Rom Cardiol* 2003, 18, 2.
15. *** *Valorile medii şi limitele normalităţii unor constante biologice.* Ministerul Sănătăţii. Centrul de Calcul şi Statistică Sanitară, 1986.

NOUTĂŢI

ROLUL MATRICEI EXTRACELULARE ÎN DEZVOLTAREA ŞI REFACEREA A RINICHIULUI

Matricea extracelulară (ECM) exercită, prin moleculele şi receptorii săi, un rol dinamic în interacţiunile celule - matrice în timpul proceselor de dezvoltare şi refacere a rinichiului. Moleculele şi receptorii reprezintă un substrat pentru organizarea spaţială a celulelor, dar şi un rol în reglarea creşterii şi proliferării celulare prin interacţiunea cu factorii de creştere. În plus, ei mai pot regla semnalul căii de transducţie prin legarea de integrine sau prin reglarea activităţii semnalului molecular. ECM şi moleculele legate de ECM controlează mai mulţi (dacă nu chiar toţi) paşii dezvoltării rinichilor inclusiv morfogeneza ramificării ureterale , condensarea mezenchimală, formarea nefronilor, diferenţierea finală a tubulilor renali precum şi formarea membranei bazale glomerulare. Cu toate acestea, rolul lor în refacerea renală trebuie studiat mai profund. Apariţia unor şoareci condiţionat mutanţi pentru obţinerea componentelor membranei bazale glomerulară se va dovedi un mijloc folositor pentru demonstrarea implicării ECM şi proteinelor legate de ECM în dezvoltare şi refacere (Lelongt B, Ronco P. Role of extracellular matrix in kidney development and repair. *Ped Nephrol* 2003 ; 18 (8) : 731-742).

Mihaela Munteanu

INFLUENŢA HORMONALĂ A SARCINII ASUPRA REFLUXULUI GASTROESOFAGIAN

Carmen Anton[1], E. Anton[2], V.L. Drug[1], C. Stanciu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa", Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Gastroenterologie
2 Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie

HORMONAL INFLUENCE ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX DURING PREGNANCY (Abstract): Gastroesophageal reflux (GER) occurs in 30 -50% of all pregnancies. The progressive rise in plasma progesterone has been suggested as a possible mediator of GER during pregnancy. It is not known whether progesterone, at physiological concentrations, has an effect on acid contact time. The study includes 70 women -50 pregnant and 20 non pregnant healthy menstruating female volunteers. We used imunoenzimatic tests for determination of estradiol, progesterone and ßHCG hormones during pregnancy. The 50 pregnant women with GER symptoms heartburn, acid regurgitations had increased levels of steroid hormones. 24- h ambulatory esophageal pH monitoring and serum progesterone levels were determined in 20 healthy women known to have normal menstrual cycles. All tests were performed during the follicular phase days 2-7 and the luteal phase days 22 - 28 of one or two consecutive menstrual cycles. The fluctuations in progesterone levels across the normal menstrual cycle have no significant impact on 24-h ambulatory pH parameters. Conclusions. Progesterone, at physiological concentrations, does not predispose to GER in healthy menstruating women. Thus, it is likely that if progesterone, with or without estrogen, contributes to GER in pregnancy, this effect takes place only at the high concentrations observed during this condition. After delivery, GER disappear with decreasing hormonal levels and uterine volume. **Key words**: GASTROESOPHAGEAL REFLUX, PREGNANCY, STEROID HORMONES

1927 a fost anul descoperirii de către Ascheim şi Zondek, în urina şi sângele femeilor gravide, a unei substanţe active hormonal, absentă în sângele femeii negravide; substanţa a primit denumirea de hormon corionic gonadotrop, reprezentând primul pas în interpretarea hormonală a modificărilor organismului matern în sarcină.

Cei mai implicaţi hormoni în modificările aparatului digestiv în timpul sarcinii sunt hormonii steroizi: estrogenii şi progesteronul secretaţi în cantităţi mari de placentă.

Hormonii steroidieni au o structură de bază similară, cu mici diferenţe din punct de vedere chimic, dar care determină modificări importante în activitatea lor biochimică.

Structura de bază a tuturor steroizilor este derivată din steran sau gonan. Compuşii care derivă din steran sunt cunoscuţi sub denumirea generală de steroizi. Hormonii determinaţi în timpul sarcinii sunt estradiolul, progesteronul şi fracţiunea beta a hormonului corionic gonadotrop(HCG).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a cuprins un număr total de 70 de paciente (lotul de gravide: 50 şi lotul martor: 20 de femei negravide cu ciclul menstrual normal - 28-30 de zile), cu vârsta cuprinsă între 18 şi 30 de ani (vârstă medie 25,5 ani), pe o perioadă de 3 ani.

Pacientele din lotul martor nu au utilizat contraceptive orale sau alte medicamente înainte de acest studiu, fiind investigate pH-metric.

Cele 50 de gravide din lotul studiat au prezentat simptomatologie clinică de RGE, iar din punct de vedere obstetrical următoarele particularităţi (fig. 1):

- 36 gravide au prezentat o evoluţie normală a sarcinii la controalele periodice;
- 14 gravide au fost diagnosticate clinic şi ecografic cu sarcină gemelară(8 gravide), cu maladie trofoblastică (6 gravide) .

Determinările serologice s-au realizat prin recoltarea a 10 ml de sânge de la toate pacientele studiate. Imediat după recoltare s-a separat plasma care a fost îngheţată la - 20 C^0 , după care a fost utilizată în cadrul testelor imunoenzimatice.

Metodele folosite pentru dozarea acestor hormoni sunt:

¨ *Testul imunoenzimatic pentru determinarea ß hCG.*

¨ *Testul imunoenzimatic pentru determinarea estradiolului în serul sau plasma umană.*

¨ *Testul imunoenzimatic pentru determinarea progesteronului în serul sau plasma umană.*

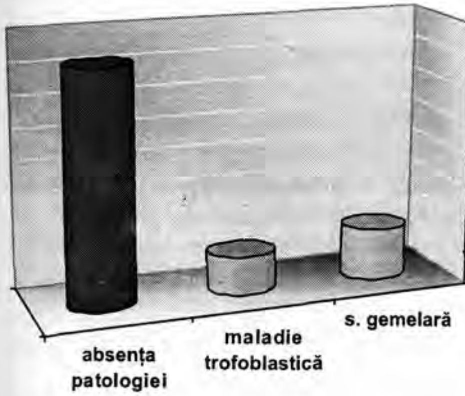


Fig. 1. Reprezentarea grafică a lotului de gravide studiat în funcţie de diagnostic.

REZULTATE

Dozările hormonale au demonstrat, în funcţie de vârsta de sarcină şi de patologia asociată pe lotul de gravide studiat, următoarele aspecte:

- creşterea paralelă a valorilor progesteronului (ng/ml) şi a bHCG-ului (mUI/ml), independent de valorile obţinute pentru estradiol (pg/ml);
- sarcinile fără patologie asociată, din lotul de gravide studiat, prezintă valori ale progesteronului cuprinse între19,3- 53,8 ng/ml, iar pentru bHCG valori cuprinse între 25.356,8- 124.709,8 mUI/ml, valori ce cresc paralel cu vârsta sarcinii;
- sarcinile gemelare, din lotul studiat, prezintă valori ale progesteronului cuprinse între 31- 60 ng/ml, iar pentru bHCG valori cuprinse între 46.381- 133.912 mUI/ml;
- sarcinile molare prezintă valorile cele mai crescute atât pentru progesteron- 87,3- 96 ng/ml, cât şi pentru bHCG- 233.899,4- 567.208,2 mUI/ml.

În sarcină valorile hormonilor steroizi sunt mult crescute peste normal, sugerând astfel influenţa directă în apariţia RGE.

La lotul martor s-au dozat numai progesteronul şi estradiolul întrucât valorile HCG sunt neglijabile în afara sarcinii; în acest context s-a obţinut o diferenţă semnificativă în concentraţia serică a progesteronului în timpul celor două faze a ciclului menstrual (0,34 ± 0,6 ng/ ml în timpul fazei foliculare şi 4,61 ± 2,82 ng/ml în faza luteală).

Rezultatele obţinute prin studierea parametrilor pH-metrici în cele două faze ale ciclului menstrual au fost (fig. 2):

- timpul total de contact acid a fost 3,03 ± 0,2%(faza foliculară) şi 3,12 ± 2,45%(faza luteală);

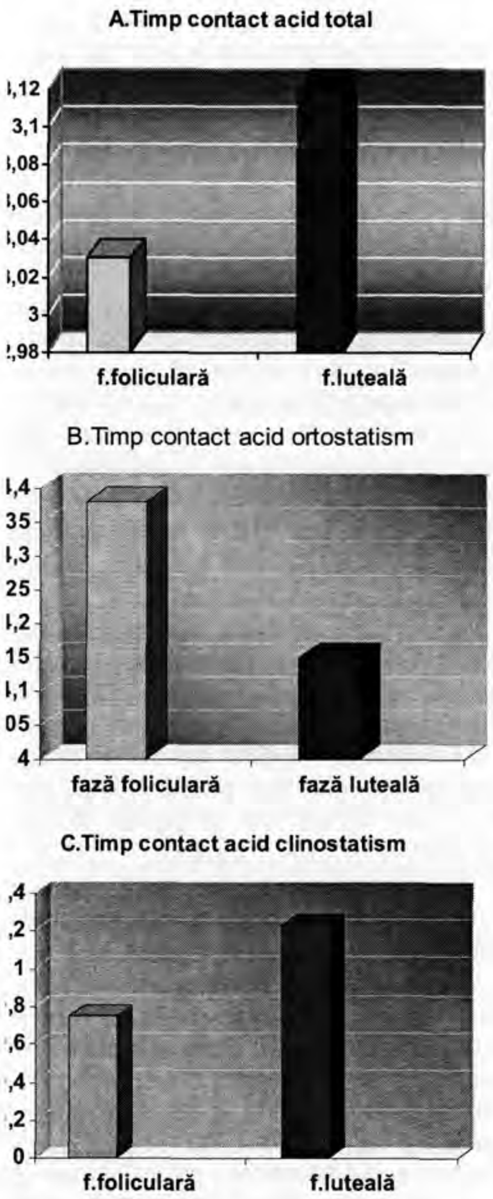


Fig. 2. Timpul de contact acid esofagian: total(A), ortostatism(B), clinostatism(C)

- în ortostatism timpul de contact acid a fost 4,38 ± 3,57%(faza foliculară) şi 4,15 ± 3,39%(faza luteală);
- în clinostatism timpul de contact acid a fost 0,75 ± 1,31%(faza foliculară) şi 1,23 ± 2,27(faza luteală).

DISCUŢII

RGE este prezent la 30-50 % din sarcini (1). În majoritatea cazurilor, RGE simptomatic începe în timpul sarcinii şi dispare curând după naştere (2,3).

Patogeneza RGE în sarcină rămâne controversată, dar implică factori mecanici şi hormonali care scad tonusul SEI.

Creşterea concentraţiilor de progesteron şi estrogeni au influenţă directă asupra SEI, în sensul relaxării acestuia cu apariţia pirozisului (4).

Un anumit nivel al progesteronului este responsabil de scăderea tonusului SEI. Studii recente sugerează că progesteronul, în asociere sau nu cu estrogenii, este mediatorul scăderii presiunii SEI cu apariţia RGE la gravide (5,6).

La concentraţii fiziologice, progesteronul nu are un efect semnificativ în RGE(6).

Monitorizarea pH-metrică la pacientele din lotul martor nu indică diferenţe semnificative în timpul de contact acid esofagian urmărit în cele două faze ale ciclului menstrual.

Sarcinile molare au fost monitorizate serologic prin titrul HCG care constituie "markerul ideal" în diagnosticul acestei afecţiuni.

Sarcina gemelară se caracterizează serologic prin nivele crescute de estrogeni şi progesteron datorită suprafaţei întinse a placentei în cazul sarcinilor monocoriale şi existenţei a două placente în cazul sarcinilor bicoriale.

CONCLUZII

1. În sarcină, RGE este influenţat direct de factorul mecanic şi hormonal, care acţionează sinergic asupra SEI.
2. În timpul ciclului menstrual normal fluctuaţiile în nivelele de progesteron nu au impact semnificativ asupra parametrilor pH-metrici/24 de ore.
3. Creşterea progresivă a progesteronului pe parcursul sarcinii este asociată cu scăderea presiunii SEI, constituind un mediator al RGE în timpul gestaţiei.
4. După naştere, se produce o scădere bruscă a nivelelor hormonale de estrogeni şi progesteron odată cu delivrarea placentară, precum şi o diminuare rapidă a volumului uterin, factori ce contribuie la dispariţia simptomelor de reflux.

BIBLIOGRAFIE

1. Baron TH, Richter JE. GERD in pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 1992; 21:777-791.
2. Everson GT. Gastrointestinal motility in pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 1992; 21:751-776.
3. Stanciu C, Cijevschi Prelipcean C, Teleman Gh, Pricop Z. Influence de la grossesse sur la pression de repos du sphincter inferieur de l'oesophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1982; 6: 435-437.
4. Katz PO, Castell DO. GERD disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am* 1998; 27: 153-155.
5. Van Thiel DH, Wald A. Evidence refuting a role for incresed abdominal pressure in the pathogenesis of the heartburn associated with pregnancy. *Am J Obstet Ginecol* 1989; 140: 420-422.
6. Alvarez-Sanchez A, Rey E, Achem SR. Does progesterone fluctuation across the menstrual cycle predispose to GERD? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1468-1471.

NOUTĂŢI

ESOFAGITA DE REFLUX LA ADULŢII CU BOALĂ CELIACĂ

Pacienţii cu boală celiacă prezintă tulburări motorii gastrointestinale, ce includ scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior. Totuşi, prevalenţa esofagitei la aceşti pacienţi este necunoscută. S-a urmărit prevalenţa esofagitei de reflux la pacienţi adulţi cu boală celiacă netrataţi şi efectul dietei fără gluten asupra simptomelor bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). Studiul retrospectiv a inclus un lot format din 205 pacienţi cu boală celiacă (femei/bărbaţi 153/52, cu vârsta medie de 32 ani) cărora li s-a efectuat endoscopie digestivă superioară cu biopsie duodenală, şi alt lot alcătuit din 400 subiecţi fără boală celiacă (femei/bărbaţi 244/156, cu vârsta medie de 37 ani), evaluaţi endoscopic pentru simptomatologie digestivă superioară. Fiecare pacient a completat un chestionar privind simptomele BRGE înainte şi după 4-12 luni de la endoscopie. Subiecţii cu boală celiacă au primit dietă fără gluten, iar cei cu esofagită de reflux din ambele loturi au fost trataţi 8 săptămâni cu Omeprazol (20 mg x 2/zi). Pacienţii au fost reevaluaţi pentru simptomele BRGE la fiecare 4 luni, timp de un an. Diferenţa semnificativă a fost calculată prin testul Fisher. Rezultatele obţinute au arătat că esofagita de reflux a fost prezentă în 39 cazuri în primul lot (19%) şi în 32 cazuri în lotul al doilea (8%). După un an de supraveghere, simptomele BRGE au reapărut la 10 din cei 39 bolnavi cu boală celiacă însoţită de esofagită, şi la 23 din cei 32 subiecţi diagnosticaţi doar cu esofagită. Concluzii: pacienţii cu boală celiacă prezintă o prevalenţă crescută a esofagitei de reflux. Faptul că dieta fără gluten reduce semnificativ reapariţia simptomelor BRGE, sugerează că boala celiacă poate reprezenta un factor de risc pentru dezvoltarea esofagitei de reflux (Cuomo A, Romano M, Rocco A et al. Reflux oesophagitis in adult coeliac disease: beneficial effect of a gluten free diet. *Gut* 2003; 52 (4): 514-517).

Gabriela Balan

INDICELE CARDIOTORACIC - MARKER AL EVOLUŢIEI CARDIOMIOPATIEI DILATATIVE ALCOOLICE

C. Rezuş[1] , L.V. Boiculese[2], Elena Rezuş[3], V. Ambăruş[1], Rodica Ghiuru[1], O. Ciofea, A. Cosovanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Medicală - Cardiologică "I. Enescu"
2 Disciplina de Informatică Medicală şi Biostatistică
3 Clinica I Reumatologie şi Recuperare Medicală

CARDIOTHORACIC INDEX - MARKER OF THE ALCOHOLIC DILATED CARDIOMIOPATHY EVOLUTION (Abstract): Alcoholic cardiomyopathy (ACM), a principal form of secondary dilated cardiomyopathy, can ensue from heavy consumption of alcohol over a long period of time. In harmful consumption, alcohol and its metabolites has a toxic effect on heart muscle cells. The clinical features include dilatation of the left ventricle, poor myocardial contractility and symptoms of heart failure. The heart and lung X-ray examination is required in all disease stages. The information gathered from this cheap and noninvasive investigation method, are very important in the diagnosis algorithm. In the ACM stages beginning, before the installation of the heart failure symptoms, it is possible to found normal dimensions of the heart, which is compatible with the alcoholic cardiomyopathy diagnosis. Specific for dilated alcoholic cardiomyopathy is the reversible character of cardiomegaly, objectified through the reduction of the cardio-thoracic index in conditions of alcohol abstinence and adequate treatment of the heart failure. **Key words**: ALCOHOLIC DILATED CARDIOMIOPATHY, CARDIOTHORACIC INDEX

Cardiomiopatia dilatativă alcoolică este principala formă de cardiomiopatie dilatativă nonischemică secundară, generată de consumul cronic excesiv de alcool timp îndelungat, consum care se poate asocia şi cu hipertensiunea arterială, accidentul vascular cerebral, aritmiile şi moartea subită (1).

Examinarea radiologică clasică a cordului şi a întregului torace în cardiomiopatia dilatativă alcoolică prin efectuarea radioscopiei toracice şi a teleradiografiei, este obligatorie în toate stadiile afecţiunii datorită bogăţiei datelor oferite de această metodă simplă, ieftină şi noninvazivă de investigaţie (2,3).

Principalele informaţii obţinute prin aceste examinări fac referire la:

- aprecierea conturului cardiac şi a dimensiunii siluetei cardiace raportată la dimensiunea cutiei toracice;
- evidenţierea şi aprecierea aspectelor de hipertensiune venoasă pulmonară;
- cuantificarea gradului de stază pulmonară.

În stadiile precoce, înaintea instalării manifestărilor de insuficienţă cardiacă este posibil a fi întâlnită o mărime normală a inimii, compatibilă cu diagnosticul de cardiomiopatie alcoolică (1,2,3,4,5).

Odată cu instalarea manifestărilor clinice de insuficienţă cardiacă, trăsăturile radiologice ale cordului şi plămânului din CMDA însumează aspecte de hipertrofie, dilataţie ventriculară respectiv atrială, cu semne de hipertensiune venoasă pulmonară şi de presiune venoasă centrală crescută, exprimate prin (1,3,6,7):

- dilatare globală a inimii
    - o creşterea diametrului transvers al opacităţii cardiace;
    - o accentuarea convexităţii marginilor inimii;
- indice cardiotoracic peste 0,5 (ICT >0,5);
- diminuare a pulsaţiilor inimii;
- dilatare a venelor în hil;
- contur şters al hilurilor;
- desen pulmonar accentuat de tip vascular;
- edem interstiţial (linii Kerley B, C, A);
- rar, transudat alveolar (edem pulmonar).
- infarcte pulmonare consecutive unor accidente tromboembolice;
- prezenţa revărsatelor pleurale bilaterale sau unilaterale;
- prezenţa de revărsate pericardice;
- uneori un grad de dilatare a venei cave superioare şi a venei azygos

Caracteristic cardiomiopatiei dilatative alcoolice este caracterul reversibil al cardiomegaliei, obiectivat prin reducerea indicelui cardio-toracic (ICT), în condiţii de abstinenţă la alcool şi tratament adecvat al insuficienţei cardiace(2,3,6,7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Examinarea radiologică cardio-pulmonară în dinamică a pacienţilor cu cardiomiopatie dilatativă alcoolică este de importanţă majoră, cunoscut fiind potenţialul reversibil al acesteia în condiţiile încetării complete a consumului de alcool.

Un număr de 215 pacienţi diagnosticaţi cu cardiomiopatie dilatativă alcoolică, internaţi în Clinica a III-a Medicală-Cardiologică „Ion Enescu" în perioada 1 ianuarie 1998-31 decembrie 2002, au fost monitorizaţi radiologic, prin efectuarea de teleradiografii şi calcularea indicelui cardio-toracic în momentul admiterii în studiu („momentul 0") cât şi pe parcursul urmăririi clinice, la 3 respectiv 6 luni.

Vârstele celor 215 cazuri studiate s-au încadrat într-o largă plajă de valori cuprinsă între 31 şi 76 de ani, cu o vârsta medie calculată la nivelul întregului lot studiat de 50,92 ani, cu diferenţe nesemnificative între sexe (51,02 ani la bărbaţi respectiv 50,38 ani la femei).

Aprecierea cardiomegaliei prin calculul indicelui cardiotoracic (ICT), definit drept raportul dintre diametrul cardiac maxim şi diametrul toracic maxim, este influenţată de o serie de factori cum ar fi: statura pacientului, intensitatea voltajului aparatului, dinamica cardiacă.

Evaluarea evoluţiei indicelui cardiotoracic se poate face prin compararea mediilor celor două eşantioane de studiu. S-a verificat ipoteza nulă, ce constă în a presupune că mediile sunt egale, comparativ cu ipoteza alternativă ce presupune evident opusul, adică mediile sunt diferite. Nivelul de semnificaţie acceptat este $p=0,05$, ceea ce înseamnă o încredere în test de 95% în acceptarea ipotezei nule.

Pentru test, statistica creată depinde de anumite proprietăţi ale populaţiilor de studiu ce sunt reprezentate de eşantioanele cu datele înregistrate.

Există mai multe metode statistice ce permit această comparare a mediilor populaţiilor. Cele mai întâlnite teste în acest sens, sunt testul T (Student) şi testul ANOVA, ambele fiind teste parametrice (lucrează cu anumiţi parametri ai populaţiilor) (8,9).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Calculul ICT la „momentul 0", a relevat la cei 215 pacienţi grade diferite de cardiomegalie, valorile ICT-ului fiind cuprinse în intervalul 0,51-0,72 la ambele sexe.

TABELUL I
Statistica descriptivă a ICT

SEX/MEDIU /NR.CAZ		INDICE CARDIOTORACE (ICT)					
		MEDIA		VARIANŢA		DEVIAŢIA STANDARD	
		R	U	R	U	R	U
BĂRBAŢI		0,5735	0,5731	0,0019	0,0025	0,0434	0,0501
RURAL	URBAN						
122	57						
FEMEI		0,5773	0,5680	0,0022	0,0022	0,0469	0,0468
RURAL	URBAN						
26	10						

Valorile medii, varianţa şi deviaţia standard a ICT calculate la „momentul 0", în funcţie de sex şi mediu de provenienţă sunt redate în tabelul I.

Distribuţia rezultatelor obţinute la calcularea indicelui cardio-toracic a permis gruparea acestora în cinci categorii de valori pe care le-am definit astfel :

Valori de graniţă în care ICT este cuprins între 0,51-0,52% ;

Valori moderat crescute în care ICT este cuprins între 0,53–0,55% ;

Valori mediu crescute în care ICT este cuprins între 0,56–0,60% ;

Valori semnificativ crescute în care ICT este mai mare de 0,61% ;

Cardiomegalii gigante, în care ICT este mai mare de 0,66%.

În grupul valorilor de graniţă, ICT: 0,51-0,52 am înregistrat 15 bărbaţi (8,37% din total bărbaţi).

Majoritatea bărbaţilor cu CMDA prezentau cardiomegalie medie-moderată, cu valori ale ICT cuprinse între 0,56-0,60 (74 cazuri ; 41,34% din total bărbaţi), respectiv 0,53-0,55 (51cazuri ; 28,49% din total bărbaţi). La o cincime din ei (29 cazuri ; 16,20% din total bărbaţi) mărirea ICT era importantă (0,61-0,65).

Cardiomegalii gigante, cu valori ale ICT peste 0,66% am întâlnit la 8 pacienţi (4,46% din total bărbaţi) şi de peste 0,70% am decelat la 2 bărbaţi (1,11% din total bărbaţi) (fig. 1).

La femei, în grupul valorilor de graniţă, ICT 0,51-0,52 am înregistrat 6 cazuri (16,66% din total femei). Un sfert din lotul de femei luat în studiu s-a încadrat la „momentul 0" în grupa cardiomegaliilor moderat crescute, exprimate prin valori ale ICT cuprinse între 0,53-0,55% (9 cazuri, 25% din total femei).

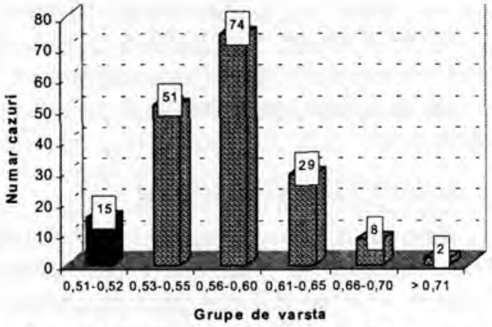


Fig. 1. Valorile ICT la 179 cazuri bărbaţi cu CMDA

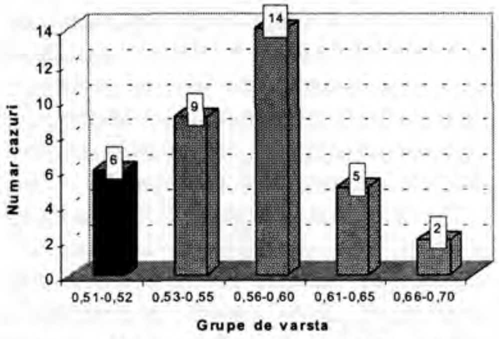


Fig. 2. Valorile ICT la 36 cazuri femei cu CMDA

ICT calculat la majoritatea cazurilor femei cu CMDA (14 cazuri, 38,88% din total femei), s-au încadrat în grupul valorilor mediu- crescute cuprise între 0,55-0,60%

Numărul şi procentajul cazurilor cu cardiomegalie importantă este mai mic decât la bărbaţi, valori ale ICT cuprinse între 0,61-0,65, fiind calculate la 5 cazuri (13,88% din total femei).

Cardiomegalia gigantă cu valori ale ICT peste 0,66 a fost prezentă la 2 cazuri (5,55% din total femei) (fig. 2)

Considerat condiţie de diagnostic, caracterul reversibil al cardiomegaliei în cardiomiopatia dilatativă alcoolică exemplificat în figurile 3-5, poate lipsi la unii pacienţi cu CMDA chiar în condiţiile încetării consumului de băuturi alcoolice ; în aceste cazuri se remarcă fie o îngheţare a valorilor ICT la nivelul celor depistate iniţial, fie o creştere lentă a acestora (evaluare la 6 luni) (figurile 6, 7).

Pentru verificarea statistică a rezultatelor s-a încercat aplicarea testului ANOVA. Una dintre condiţiile necesare ce ne permit aplicarea acestui test este ca populaţia de studiu să respecte o distribuţie normală (8).

Verificarea normalităţii populaţiilor s-a realizat folosind testul Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors (K-S-L). Acesta constă în compararea frecvenţelor reale cumulate cu frecvenţele teoretice cumulate extrase din tabelul Gauss (curba normală). În acest caz ipoteza nulă presupune că cea mai mare diferenţă absolută dintre frecvenţele cumulate ale variabilei de studiu nu depăşeşte o anumită valoare din tabelul K-S-L pentru un nivel de semnificaţie ales (9).

Folosind programul de statistică SPSS s-au calculat valorile maxime ale diferenţelor frecvenţelor cumulate cât şi valoarea p echivalentă. Pentru eşantioanele cu pacienţi de sex masculin s-au obţinut valorile $p1=0,009$ şi $p2<0,001$ iar pentru eşantioanele cu pacienţi de sex feminin s-au obţinut valorile $p3=0,58$ şi $p4=0,3$.

Conform rezultatelor se observă că pentru eşantioanele de bărbaţi nu se respectă condiţia de normalitate (p1 şi p2 mai mici decât 0,05) iar pentru eşantioanele cu pacienţi femei se respectă această condiţie (p3 şi p4 mai mari decât 0,05).

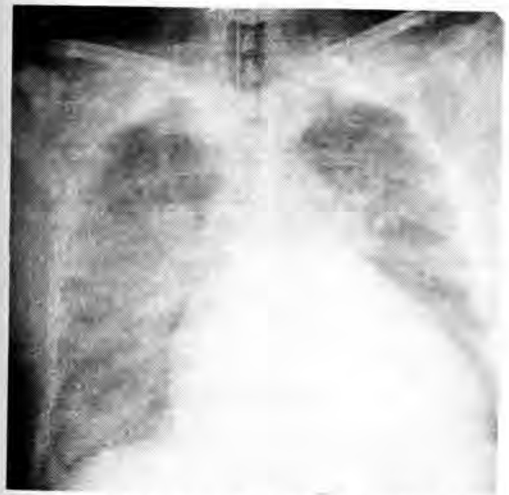


Fig. 3. R.D (bărbat), 54 de ani,momentul 0 , ICT: 0,66. Edem pulmonar acut

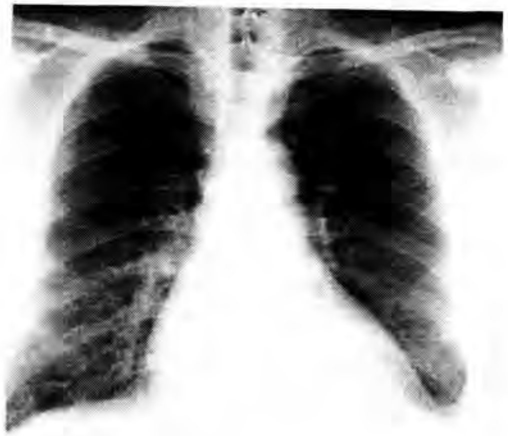


Fig. 4. R.D. (b) 54 ani ICT: 0,57 , control la 3 luni

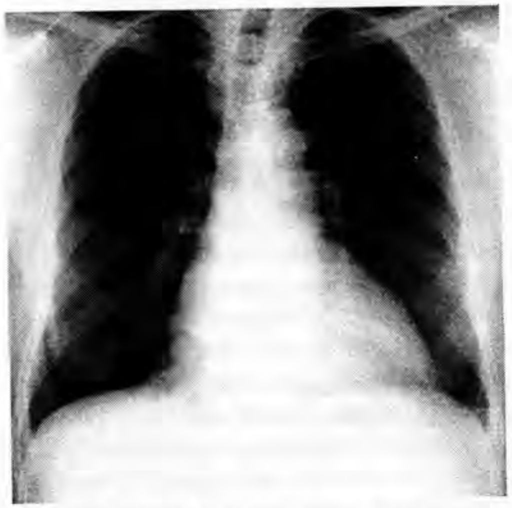


Fig. 5. R. D. (b), 54 ani, ICT: 0,53, Control la 6 luni

Testul ANOVA nu poate fi aplicat în situaţia eşantioanelor din populaţii nerepartizate normal. În concluzie testul Student sau T poate fi aplicat în această situaţie.

Rezultatele statisticii aplicate pentru verificarea ipotezei de egalitate a mediilor pentru pacienţii de sex feminin sunt prezentate în tabelul II.

Valoarea Tcalculat =6,756 şi valoarea p (notată Sig.) este mai mică decât 0,001 (de aceea este afişată 0,000). Observăm că p calculat este mai mic decât nivelul de semnificaţie de 0,05 şi astfel deducem că există diferenţă semnificativă între cele două seturi de date. Aceasta se poate deduce şi din faptul că limitele intervalului diferenţei mediilor (notate Lower respectiv Upper) nu conţin valoarea 0.

Pentru verificarea egalităţii mediilor celor două eşantioane cu pacienţi de sex masculin am aplicat tot testul Student sau T. Valoarea t calculat este 9,07 ceea ce îi corespunde p calculat=0.0008. Şi în acest caz diferenţa este statistic semnificativă, deci după 6 luni se observă o scădere a valorilor ICT ce se datorează tratamentului aplicat şi nu întâmplării.

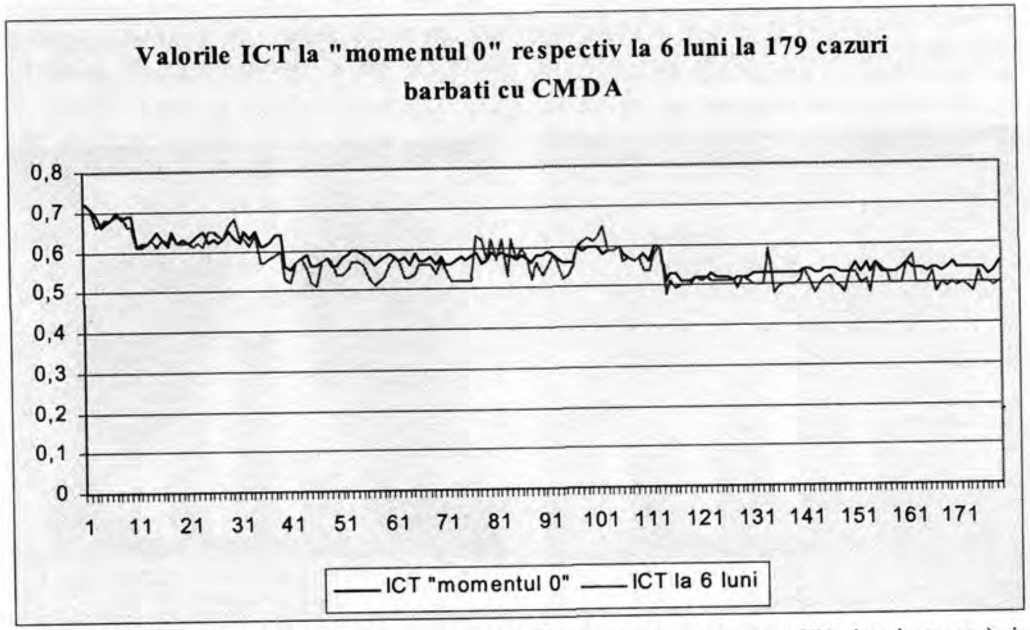


Fig. 6. Comportamentul ICT la 179 cazuri cu CMDA calculat la „momentul 0"(prima internare) şi după 6 luni de evoluţie

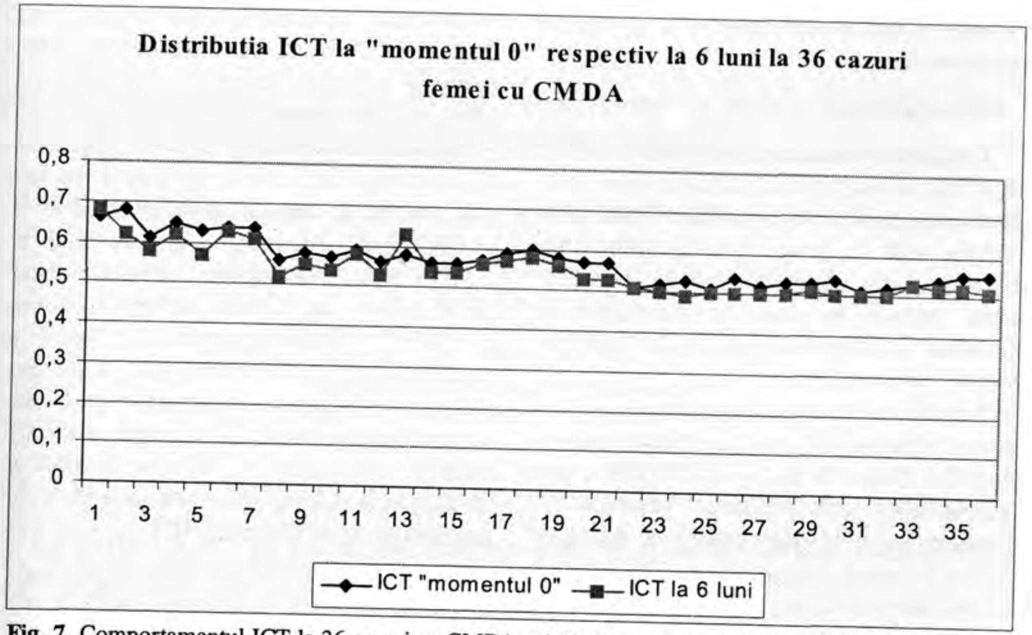


Fig. 7. Comportamentul ICT la 36 cazuri cu CMDA calculat la „momentul 0"şi după 6 luni de evoluţie

TABELUL II

Rezultatele testului ANOVA în SPSS

Paired Differences			95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper			
2.278E-02	2.023E-02	3.371E-03	1.593E-02	2.962E-02	6.756	35	.000

TABELUL III

Semnificaţia statistică a mediei valorilor ICT la 215 cazuri cu CMDA

EŞANTION	INDICE CARDIO-TORACIC				Semnificaţie statistică Testul Student (p<0,05)
	„Moment 0"		6 luni		
	Media	Deviaţia standard	Media	Deviaţia standard	
LOT (215 cazuri)	0,57409	0,04556	0,55603	0,05534	p=0,0002
BĂRBAŢI (179 cazuri)	0,57514	0,04565	0,55803	0,05669	p=0,0008
FEMEI (36 cazuri)	0,56889	0,0454	0,54611	0,04759	p=0,001

Calculul statistic al mediei valorilor ICT atât la nivelul întregului lot, cât şi pe sexe a relevat o diferenţă statistic semnificativă (p<0,05) între evaluarea iniţială („momentul 0" şi evaluarea la 6 luni), confirmând potenţialul reversibil al cardiomegaliei din cardiomiopatia dilatativă alcoolică, în condiţii de sevraj şi tratament medicamentos adecvat (tabel III).

În condiţiile nerenunţării la alcool, evoluţia clinică nefastă se regăseşte în tablourile radiologice marcate prin cardiomegalii gigante şi manifestări severe de congestie pulmonară.

CONCLUZII

Cardiomiopatia alcoolică, numită şi boala alcoolică a muşchiului cardiac, este încadrată conform ultimei clasificări OMS/SFIC (1995), atât în grupa cardiomiopatiilor dilatative, din punct de vedere fiziopatologic, cât şi în clasa cardiomiopatiilor specifice, de cauză cunoscută, din punct de vedere etiopatogenic.

Similar cu orice altă cardiomiopatie dilatativă (idiopatică, virală, imună), cardiomiopatia dilatativă alcoolică (CMDA), este caracterizată prin dilatarea ventriculară, grosime normală sau redusă a pereţilor ventriculari, creşterea masei ventriculare, disfuncţie sistolică şi diastolică, a căror expresie clinică o constituie simptomatologia de insuficienţă cardiacă.

Momentul apariţiei acestor modificări la un consumator cronic de alcool, nu este bine stabilit şi este strict individualizat.

Inducerea abstinenţei la pacientul cu CMDA reprezintă suportul obligator şi necesar pentru un răspuns terapeutic corespunzător. Abstinenţa imediată, totală şi continuă (săpt./ani) poate duce la ameliorarea semnificativă a manifestărilor clinice de insuficienţă cardiacă congestivă (ICC), până la dispariţia lor, în concordanţă cu revenirea la dimensiuni normale a cordului obiectivată prin dinamica ICT.

BIBLIOGRAFIE

1. Wynne J, Braunwald E. The Cardiomyopathies and Mzocarditides. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P editors. *Heart Disease*. Philadelphia, London, New York: W.B. Saunders Company, 2001, 1751-1806.
2. Negoiţă CI. Cardiomiopatia Alcoolică de la Mit la Realitate. In: Negoiţă CI editor. *Progrese în Cardiologie*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1987, 191-229.
3. Branea I. Investigaţiile paraclinice în cardiomiopatiile cronice. In: Stanciu L, Georgescu L, Branea I, Avram R. *Cardiomiopatiile Cronice*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 1989, 83-118.
4. Waldenstrom A, Richardson PJ, Patel VB, Preedy VR, Constant J. Alcohol and congestive heart failure. *Alcohol Clin & Exp Res* 1998; 22 (7 Suppl): 315S-317S.
5. Constant J.The alcoholic cardiomyopathies—genuine and pseudo. *Cardiol* 1999; 91 (2): 92-95.
6. Fauchier L, Babutz D, Poret P et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000; 15; 21 (4): 306-314.
7. Regan TJ. Alcohol and Nutritional Disease. In: Schlant RC, Wayne RA editors. *The Heart*. New York: McGraw-Hill Inc, 1994, 1943-1948.
8. Ostle B, Malone LC. Inferences Concerning a single Population. In: *Statistics in Research*. Iowa State University Press, 1988, 145-175.
9. Jaba E. Testarea unei ipoteze statistice. In: *Statistica*. Bucureşti: Ed. Economică, 2002, 331-353.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

ROLUL DETERMINĂRII IONILOR DE CALCIU ŞI MAGNEZIU ÎN LCR ÎN COMA ETILICO-TRAUMATICĂ

Cristina Bologa[1], M. Rusu[2], N. Ianovici[2], C. Tetraru[3], J. Hurjui[4], O. Petriş[1], Cătălina Lionte[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica Medicală, Spitalul Clinic de Urgenţe
2 Clinica Neurochirurgie I, Spitalul Clinic "Sf. Treime"
Facultatea de Medicină Stomatologică
4 Clinica a V-a Medicală, Spitalul Universitar C.F.
Spitalul Clinic "Sf. Treime" Iaşi
3 Secţia A.T.I.

ROLE OF CALCIUM AND MAGNESIUM IONS IN CEREBROSPINAL FLUID IN ETHYLIC-TRAUMATIC COMA (Abstract): The goal of investigation was to determine the role of calcium and magnesium ions in the cerebrospinal fluid in ethylic-traumatic coma. We measured the level of calcium in the cerebrospinal fluid within simple photometric test and the magnesium level within xylidyl blue photometric test. We found a high mortality in patients with high level of calcium in cerebrospinal fluid and low level of magnesium in cerebrospinal fluid. At patients with ethylic-traumatic coma high levels of calcium in cerebrospinal fluid are caused by the excitatory amino acids cascade and increased of hematoencephalic barrier permeability. Decreased levels of magnesium in cerebrospinal fluid are associated with convulsions and a poor prognosis of the patients. These analyses are very important for establishment of prognosis in patients with ethylic-traumatic coma. **Key words**: CALCIUM ION, MAGNESIUM ION, CEREBROSPINAL FLUID, ETHYLIC INTOXICATION, TRAUMATIC BRAIN INJURY, COMA

În coma etilico-traumatică sunt descrise o multitudine de modificări biochimice şi moleculare, iar în cadrul acestora alterările de permeabilitate ionică de la nivelul membranelor neuronale au o importanţă deosebită ca urmare a perturbării necesităţilor energetice celulare.

Dintre ionii implicaţi, rolul calciului în traumatismul cranio-cerebral este bine studiat, numeroase studii raportând creşteri ale concentraţiei ionilor de calciu la nivelul creierului. Acumularea ionilor de calciu începe imediat după traumatism şi durează câteva zile. Nivelurile crescute de calciu intracelular vor determina alterarea fosforilării oxidative, activarea improprie a enzimelor celulare, formarea de radicali liberi toxici, precum şi disoluţia ireversibilă a metaboliţilor celulari (2,3,4,5).

Magneziul joacă şi el un rol deosebit de important în fiziologia sistemului nervos central fiind implicat în glicoliza şi fosforilarea oxidativă, în sinteza ADN-ului şi ARN-ului, în respiraţia celulară şi toate reacţiile enzimatice care reclamă prezenţa ATP-ului, precum şi în menţinerea gradienţilor intracelulari de Na si K. Magneziul este considerat un antagonist fiziologic al calciului, afectează direct receptorii endogeni de cuplare ai opioidelor, blochează canalele ionice ale receptorilor N-metil-D-aspartat, blocând astfel excitotoxicitatea (2,4,5).

Studiile prin NMR-spectroscopie la pacienţii cu traumatisme cranio-cerebrale severe au arătat că scăderea marcată şi imediată a magneziului intracelular se corelează foarte bine cu nivelul de severitate al leziunilor cerebrale.

Toate aceste efecte ale ionilor de magneziu explică de ce pacienţii cu niveluri mari ale ionilor de calciu în LCR şi niveluri foarte scăzute ale celor de magneziu au un prognostic rezervat.

Pornind de la datele din literatură care menţionează posibilitatea modificărilor ionice în LCR, ca urmare a alterării permeabilităţii membranei hemato-encefalice determinate de traumatismul cranio-cerebral, am studiat care este evoluţia ionilor de calciu şi magneziu în sânge şi în LCR în coma etilico-traumatică şi dacă există vreo relaţie între perturbările acestor ioni şi prognosticul acestor pacienţi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am studiat 49 de pacienţi în comă etilico-traumatică, internaţi în secţia ATI a Spitalului "Sf. Treime" Iaşi în perioada 1 dec.2000 - 31 dec.2000 care au fost supuşi unui studiu prospectiv.

Diagnosticul de comă etilico-traumatică a fost stabilit pe baza criteriilor clinice reprezentate de prezenţa semnelor de "marcă traumatică", evidenţierea semnelor de suferinţă cerebrală posttraumatică, evidenţierea semnelor de intoxicaţie acută alcoolică şi a celor paraclinice: imagistice, electrofiziologice, biologice (LCR, sanguine).

Au fost excluşi din studiu pacienţii în comă traumatică, precum şi cei în comă alcoolică.

S-a urmărit în dinamică valoarea ionilor de calciu şi magneziu în LCR, prin prelevări de LCR în prima zi şi la 3 zile de la internare. Concomitent s-au făcut şi prelevări de sânge pentru dozarea calciului şi magneziului plasmatic.

Pentru determinarea calciului în LCR am folosit testul fotometric *simplu*, iar pentru determinarea magneziului - testul fotometric cu xylidyl/blue.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Studiind din punct de vedere epidemiologic lotul luat în studiu am constatat predominenţa sexului masculin 90% faţă de sexul feminin 10% şi a grupei de vârstă 36-45 de ani (36%).

În ceea ce priveşte tipul leziunilor cerebrale 44,9% dintre pacienţi au prezentat leziuni axonale difuze, iar 55,1% leziuni intracraniene compresive.

La pacienţii din lotul studiat am constatat următoarele modificări:

- în sânge

- hipocalcemia a fost depistată la 4 pacienţi şi a avut valori cuprinse între 2,8-4 mEq/l (fig. 1)
- normocalcemia a fost prezentă la restul de 45 de pacienţi
- hipomagnezemie au avut 10 pacienţi din lotul studiat (fig. 2)
- valori normale ale magnezemiei s-au înregistrat la restul de 39 de pacienţi

- în LCR

- valori crescute ale ionilor de calciu în LCR s-au constatat la 34 din pacienţii luaţi în studiu (tab. I)
- creşterile importante ale ionilor de calciu în LCR s-au corelat cu evoluţia dificilă şi prognosticul rezervat al acestor cazuri (tab. II)
- scăderea ionilor de magneziu în LCR a fost observată la 29 de pacienţi (tab. III)
- pacienţii care au prezentat valori mult scăzute ale ionilor de magneziu în LCR au avut un prognostic mult mai sever decât cei cu scăderi uşoare ale acestor ioni (tab. IV)

Am observat că din cei 34 de pacienţi cu valori ridicate ale ionilor de calciu în LCR, 22 de pacienţi au prezentat leziuni axonale difuze, iar 12 pacienţi au avut leziuni expansive intracraniene. De asemenea, pacienţii la care nivelul calciului în LCR s-a menţinut crescut şi la 3 zile de la internare s-au asociat cu stare de comă gradul III şi au avut un prognostic rezervat, înregistrându-se o rată a mortalităţii de până la 61%.

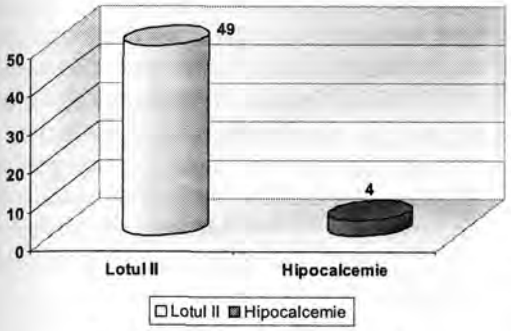


Fig. 1. Incidenţa hipocalcemiei

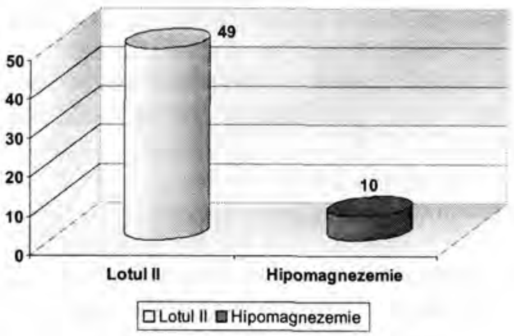


Fig. 2. Incidenţa hipomagnezemiei

TABELUL I

Modificările ionilor de calciu în LCR în coma etilico-traumatică

În primele 3 zile		După 3 zile	
valoarea	**nr. cazuri**	**valoarea**	**nr. cazuri**
6,8-7,2 mg%	8	6,8-7,2 mg%	5
7,3-7,8 mg%	11	7,3-7,8 mg%	5
7,9-10,2 mg%	15	7,9-10,2 mg%	7

TABELUL II

Modificările ionilor de magneziu în LCR în coma etilico-traumatică

În primele 3 zile		După 3 zile	
valoarea	**nr. cazuri**	**valoarea**	**nr. cazuri**
2,11-2,32 mg%	5	2,11-2,32 mg%	7
1,72-2,10 mg%	13	1,72-2,10 mg%	3
1,34-1,71 mg%	11	1,34-1,71 mg%	4

TABELUL III

Rata mortalităţii în funcţie de valoarea magneziului în LCR

valoarea magneziului în LCR	rata mortalităţii
2,11-2,32 mg%	12,60%
1,72-2,10 mg%	38,20%
1,34-1,71 mg%	52,80%

TABELUL IV

Rata mortalităţii în funcţie de valoarea calciului în LCR

valoarea calciului în LCR	rata mortalităţii
6,8-7,2 mg%	8,99%
7,3-7,8 mg%	26,60%
7,9-10,2 mg%	61%

În ceea ce priveşte modificările ionilor de magneziu, am constatat niveluri scăzute în LCR la 29 de pacienţi. Dintre aceştia, la 10 pacienţi s-au menţinut valori scăzute ale magneziului în LCR, sub 2 mg%, timp de mai multe zile, ceea ce a determinat producerea convulsiilor.

Valorile scăzute ale magneziului în LCR s-au corelat cu prezenţa leziunilor axonale şi au determinat o mortalitate de până la 80%.

DISCUŢII

Hipocalcemia asociată cu hipomagnezemia, la pacienţii din lotul nostru de studiu, a constituit un criteriu ajutător în evaluarea implicării celor doi factori în determinarea comei etilico-traumatice. Dat fiind însă numărul mic de pacienţi la care am constatat această asociere nu-i putem conferi valoare prognostică, ci doar una orientativă.

Creşterea ionilor de calciu în LCR s-a produs prin creşterea permeabilităţii barierei hemato-encefalice şi a dus la acumularea de calciu intraneuronal cu instalarea morţii neuronale. Creşterea ionilor de calciu s-a asociat cu creşteri mari ale ionilor de sodiu, care dacă au persistat mai mult de 24 de ore au determinat un prognostic nefavorabil al pacienţilor (1,2,4,5). Din cauza rolului central şi multifocal pe care îl joacă calciul în procesele de moarte celulară, creşterile patologice ale calciului intracelular au fost considerate ca fiind calea finală, comună care conduce la moarte neuronală (1,2).

În traumatologia cranio-cerebrală, pierderea homeostaziei calciului este determinată de cascada aminoacizilor excitatori, traumatismul mecanic cu creşterea permeabilităţii calciului prin membranele rupte, lezarea endoteliului vascular cu ruperea barierei hemato-encefalice (1,2,3,4).

Cercetările din ultimul timp în domeniul biologiei moleculare au făcut posibilă determinarea diferitelor subtipuri de canale de calciu, fiecare cu răspunsuri caracteristice la depolarizare. Acest lucru a stimulat cunoaşterea unor noi antagonişti selectivi ai canalelor de calciu, cum sunt nimodipina şi nicardipina, care au fost folosiţi în trialuri clinice în neurotraumatologie (1,2,6,7).

Scăderea ionilor de magneziu în LCR asociată cu scăderi ale magnezemiei au determinat producerea convulsiilor şi o evoluţie nefavorabilă a acestor cazuri.

CONCLUZII

Considerăm că determinarea ionilor de calciu şi magneziu în LCR, de rutină, la pacienţii cu comă etilico-traumatică, ar aduce un beneficiu acestora prin depistarea precoce a modificărilor acestot ioni, ceea ce va determina instituirea promptă a măsurilor terapeutice cu consecinţe asupra îmbunătăţirii prognosticului neurologic al acestor pacienţi.

BIBLIOGRAFIE

1. Altura BM, Memon ZS, Altura BT. Alcohol- associated acute head trauma in human subjects is associated with early deficits in serum ionized Mg and Ca. *Alcohol* 1995 ; 12 (5) : 234-235.
2. Badie H, Fu K, Sanit A. A selective N-channel calcium blocker attenuates the injury-induced accumulation of calcium following experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1993 ; 10 : S 161.
3. Constantinovici AI, Ciurea AIV. *Ghid practic de neurochirurgie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1998, 56-60.
4. Contact CF, Narazan RK. *Neurological Surgery*. Youmans-CD, 4th edition, vol. III, part. VIII, cap. 74.
5. Marx J. Alcohol and trauma. *Emerg Med Clinic N Am* 1990, 8 : 929-938.
6. vanden Bergh WM, Zuur JK, Kamerling NA et al. Role of magnesium in the reduction of ischemic depolarization and lesion volume after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2002 ; 97 (2) : 416-422.
7. Rivara FP, Jurkovich GJ, Guerney JG et al. The magnitude of acute and chronic alcohol abuse in trauma patients. *Arch Surg* 1993 ; 128 (8) : 907-912.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

VALOAREA DETERMINĂRII RECEPTORILOR HORMONILOR STEROIZI ÎN HIPERPLAZIA ENDOMETRIALĂ ATIPICĂ

S. Teleman, Maria Sultana Mihailovici
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina Morfopatologie

VALUE OF THE STEROID RECEPTORS ASSESSMENT IN ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (Abstract): To evaluate if the immunohistochemical assessment of steroid receptors is helpful in distinguishing Atypical Hyperplasia from Well Differentiated Endometrial Carcinoma, the morphological and immunohistochemical features for steroid receptors were studied in 46 cases of atypical hyperplasia alone or associated with other degrees of hyperplasia or adenocarcinoma. The estrogen and progesterone receptors were determined by the avidin-biotin complex technique using monoclonal antibodies on paraffin embedded tissue. The diagnosis of atypical hyperplasia was based on the observation of epithelial atypias and the absence of the stromal invasion. The positive reaction for steroid receptors was moderate, very variable from case to case, heterogeneous and quite similar to that observed in carcinoma. The morphological identification of the stromal invasion is the most reliable criterion in differentiating endometrial carcinoma from atypical hyperplasia. The steroid receptors assessment is not valuable in this purpose but may be useful in cases in which a hormonal therapy is recommended. **Key words**: ATYPICAL HYPERPLASIA, ENDOMETRIAL CARCINOMA, STEROID RECEPTORS

Hiperplaziile endometriale (HE) reprezintă un continuum biologic, dezvoltarea lor, ca şi a carcinomului endometrial (CE) de tip endometrioid (1), find dependentă de o hiperestrogenie absolută sau relativă şi de receptivitatea endometrială la hormonii estrogeni şi progesteron.

Majoritatea pacientelor cu HE nu prezintă un risc semnificativ crescut de carcinom endometrial şi răspund favorabil la terapia progestinică. În această categorie se încadrează hiperplazia simplă şi complexă (2), reunite într-o clasificare mai nouă sub denumirea de hiperplazii de grad redus (3). Hiperplazia atipică (HA) sau severă este însă recunoscută ca având un risc înalt de progresie spre adenocarcinom (4). Pe de altă parte, diagnosticul diferenţial între HA şi CE bine diferenţiat prezintă deseori mari dificultăţi. Din aceste motive, pentru evaluarea histologică a HA, un marker care ar putea identifica mai bine pacientele cu risc de transformare malignă şi care ar ajuta la diagnosticul diferenţial cu un CE ar fi de mare utilitate (5).

Studiul prezent are drept scop evaluarea aspectelor morfologice şi imunohistochimice privind receptorii endometriali ai hormonilor estrogeni (RE) şi progesteron (RP) în diagnosticul HA.

MATERIAL ŞI METODĂ

Acest studiu cu caracter retrospectiv s-a realizat pe un număr de 46 piese de histerectomie sau produse de chiuretaj endometrial, prelucrate prin metode de rutină, la care diagnosticul histopatologic a fost: în 10 cazuri HA izolată, în 11 cazuri HA asociată cu alte grade de hiperplazii şi în 25 de cazuri, HA asociată cu adenocarcinom bine diferenţiat (G I). Vârsta medie a pacientelor a fost de 50 de ani, cu extreme între 32-73 de ani.

Pentru evaluarea imunohistochimică a receptorilor hormonilor steroizi, secţiunile la parafină au fost prelucrate prin tehnica “avidin-biotin complex” (ABC), utilizându-se anticorpi monoclonali, clonele ER1D5 pentru RE şi 10A9 pentru RP. Colorarea finală a secţiunilor s-a realizat cu diaminobenzidină (DAB). Nivelul pozitivării a fost apreciat prin procentul celulelor pozitive (glandulare şi stromale) pe o scală cu trei grade: slab pozitiv (5-35%), moderat pozitiv (36-75%) şi intens pozitiv (peste 75%). Intensitatea reacţiei de colorare a fost cuantificată în mod similar (uşoară, moderată, intensă), dar fiind o apreciere subiectivă, nu a fost luată în considerare în analiza finală.

REZULTATE

Diagnosticul morfologic al hiperplaziei atipice a avut la bază criteriile clasice. Aspectele arhitecturale au fost de hiperplazie simplă sau de hiperplazie complexă şi epiteliul tuturor glandelor sau numai al unora prezenta atipii citologice. În formele cu arhitectură complexă, glandele endometriale au fost uneori foarte dense, situaţie în care doar absenţa reacţei desmoplastice, martoră a invaziei stromale, a orientat diagnosticul spre HA şi nu spre adenocarcinom bine diferenţiat (fig.1). În cursul unor metroanexite purulente, prezenţa pe produsul de chiuretaj a inflamaţiei în asociere cu HA cu aspect complex poate face diagnosticul morfologic extrem de dificil, identificarea stromei între glandele atipice fiind esenţială pentru o corectă apreciere (fig. 2).

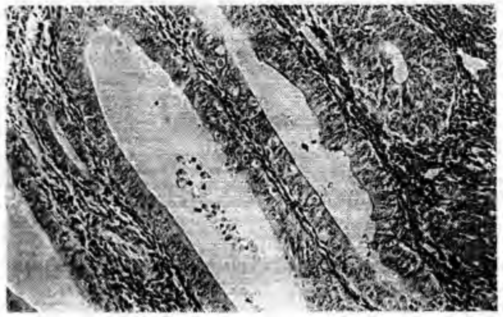


Fig. 1.

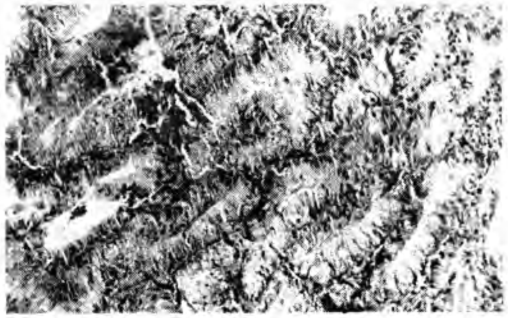


Fig. 2.

Imunohistochimic, semnalul pozitiv pentru RE şi RP a fost localizat întotdeauna intranuclear, fiind marcat de colorarea brună a nucleilor. Valorile au fost foarte diferite de la caz la caz, variind pentru RE între 40-75% la nivelul epiteliului glandular şi 40-70% în celulele stromale, iar pentru RP între 20-80% atât în epiteliu, cât şi în stromă. Valorile medii (RE glandular 60,5%, RP glandular 50,5%, RE stromal 55%, RP stromal 48,5%) au permis înscrierea pe scara de pozitivare arbitrar aleasă în gradul 2 (++). Aceste valori au fost, în general, mai reduse decât în hiperplaziile endometriale fără atipii, unde pozitivarea medie a RE glandulari şi stromali a fost de 88,5%, respectiv 80,4%, iar valorile RP au fost de 89,6% în epiteliu şi 83,6% în stromă (fig. 3). Aspectul pozitivării în HA a fost neomogen (fig. 4), spre deosebire de hiperplaziile fără atipii unde semnalul a fost uniform.

Intensitatea reacţiei de colorare a fost deasemenea foarte variabilă, în general moderată, spre deosebire de hiperplaziile tipice unde colorarea a fost intensă.

În ariile de carcinom endometrial (în seria studiată au fost 22 cazuri receptor pozitive şi 3 cazuri receptor negative), procentul mediu de celule epiteliale maligne pozitive pentru RE şi RP a fost de 58,4%, respectiv 60,3%, distribuţia fiind neomogenă, iar intensitatea colorării variabilă (fig. 5).

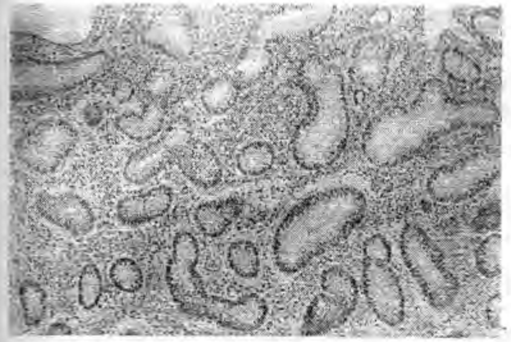


Fig. 3.

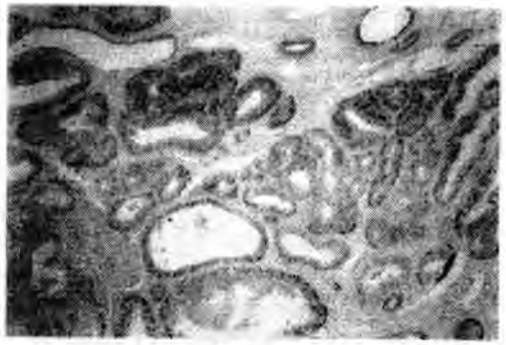


Fig. 4.

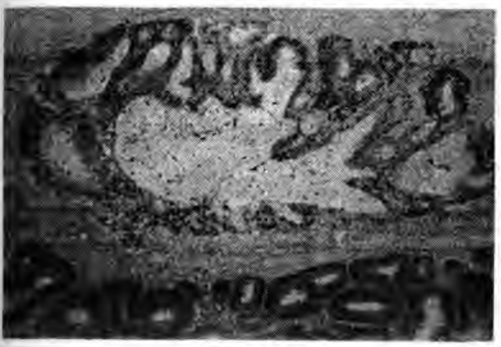


Fig. 5.

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

În hiperplazia atipică, comparativ cu ariile de hiperplazie fără atipii, se remarcă o scădere importantă a procentului de celule RE şi RP pozitive atât la nivel glandular, cât şi la nivel stromal (diferenţă statistic semnificativă, $p < 0,0001$). Spre deosebire de alţi autori (6) care nu remarcă o diferenţă statistic semnificativă a nivelului RE în HE atipice şi ne-atipice, noi am constatat scăderea acestui receptor. Nivelele RP au marcat şi ele o reducere importantă. Uneori, reducerea pozitivării RP s-a asociat cu menţinerea RE la un nivel mai ridicat, ceea ce dovedeşte că în HA interrelaţiile epiteliu-stromă încep să fie alterate, iar celulele stromale pot interveni în dezvoltarea leziunilor prin mecanisme paracrine (7).

Considerăm că scăderea ambelor tipuri de receptori în HA ar putea avea semnificaţia unei tendinţe de proliferare autonomă, care începe să nu mai fie dependentă hormonal.

Similar altor cercetări (8), gradul de pozitivare a fost moderat (++), cu o intensitate a coloraţiei variabilă +/++ şi un aspect neuniform, spre deosebire de coloraţia intensă, uniformă din hiperplazia simplă sau complexă fără atipii. În cazuistica noastră, HA se caracterizează şi printr-o mare variabilitate de la caz la caz în nivelele de exprimare a receptorilor. Acest aspect conduce la idea că nu în toate cazurile de HA mecanismele de reglare hormon-receptor sunt alterate şi justifică, în prezenţa acestui diagnostic la femei tinere, verificarea statusului receptor în vederea deciziei încercării unei terapii hormonale.

În carcinoamele endometriale receptor pozitive se remarcă deseori aspecte similare, caracterizate prin semnal de grad moderat, cu distribuţie neomogenă şi mare variabilitate de la caz la caz. Astfel, între HA şi adenocarcinomul bine diferenţiat (G I) nu există diferenţe statistic semnificative (9), iar media de exprimare a RP în carcinom a fost uneori chiar mai mare.

În concluzie, determinarea imunohistochimică a receptorilor hormonilor steroizi în HA nu este utilă pentru diferenţierea acestor leziuni de un adenocarcinom G I, dar este importantă în identificarea cazurilor în care se poate tenta o manipulare hormonală şi în urmărirea răspunsului terapeutic. Pentru precizarea diagnosticului, rămâne esenţial examenul histopatologic cu identificarea criteriilor morfologice clasice (10,11) care pot face diagnosticul diferenţial cu un carcinom bine diferenţiat.

BIBLIOGRAFIE

1. Deligdisch L, Cohen CJ. Histologic correlates and virulence implications of endometrial carcinoma associated with adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1985; 56: 1452-1456.
2. Rosai J. Female Reproductive System. In: *Ackerman's Surgical Pathology*. vol. 2. ed.8. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1996, 1392-1448.
3. Crum CP. The Female Genital Tract. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease*. ed. 6. Saunders Comp, 1999, 1054-1061.
4. Jensen HH, Hussain SF, Pedersen PH, Andreasson B. Atypical endometrial hyperplasia. Prognosis and course (Danish). *Ugeskrift for Laeger* 2000; 162 (5): 666-669.
5. Lindahl B, Willen R. Steroid receptor concentrations as a prognostic factor in atypical endometrial hyperplasia. *Anticancer Res* 1998; 18 (5B): 3793-3795.
6. Snijders MP, De Goeij AF, Kondstaal J, Thunnissen EB, De Haan J, Bosman FT. Oestrogen and Progesterone Receptor immunocytochemistry in human hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Pathol* 1992; 174: 175-197.
7. Osborne CK, Artega CL. Autocrine and paracrine growth regulation of breast cancer: clinical implications. *Breast Cancer Res* 1990; 15: 3-11.
8. Masuzawa H, Gregory RR, Alejandro MA et al. Failure of Down Regulation of Estrogen Receptors and Progesterone Receptors after MPA Administration for Endometrial Hyperplasia. *Cancer* 1994; 74: 2321-2328.
9. Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive Endometrial Cancer in Uteri Resected for Atypical Endometrial Hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 373-378.
10. Kurman RJ. The Identtification of Stromal Invasion in the Distiction of Atypical Endometrial Hyperplasia from Well Differentiated Adenocarcinoma. *Verh Dtsch Ges Path* 1991; 75: 371-372.
11. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma (Review). *Mod Pathol* 2000; 13 (3): 309-327.

NOUTĂŢI

FUNCŢIA GTP-AZELOR BACTERIENE UNIVERSAL CONSERVATE

Funcţiile celor mai multe GTP-aze bacteriene sunt puţin cunoscute şi înţelese, cu excepţia factorilor necesari pentru sinteza proteinelor. Deoarece toţi aceşti factori au fost menţinuţi pe parcursul evoluţiei filogenetice, este posibil ca GTP-azele să deţină funcţii celulare esenţiale. Studii recente au demonstrat că aceste enzime reglează funcţia ribozomilor şi ciclul celular şi moderează diviziunea şi împărţirea AND-ului. Câteva GTP-aze sunt asociate fracţiilor membranare, dar experimentele nu au reuşit să clarifice rolul lor în transportul semnalelor de-a lungul membranei. În plus, se pare că GTP-azele, în general, pot fi utilizate în studii taxonomice (Caldon CE, March PE. Function of the universally conserved bacterial GTPases. *Curr Opin Microbiol* 2003; 6: 135-139).

Daniela Bosnea

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

DILATAŢIA CHISTICĂ CONGENITALĂ A CĂILOR BILIARE LA ADULT

E. Târcoveanu[1], D. Niculescu[1], Şt. Georgescu[1], Elena Cotea[1], D. Vintilă[1], G. Dimofte[1], C.N. Neacşu[1], C. Lupaşcu[1], Felicia Crumpei[2], C. Cîrdei[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe „Sf. Spiridon" Iaşi
2 Clinica Radiologică

CONGENITAL CYSTIC DISEASE OF THE BILIARY SYSTEM IN ADULT (Abstract): Congenital cystic disease of the biliary system is a complex syndrome of ectasies of the intra-, extra- or both situation of billiary tree. This disease has an unsure etiopathogeny. It is uncommon through the third age, with a greater incidence in child, teen-ager and young adult. The goal of our study is to evaluate the symptoms, diagnosis, treatment and histological aspects of the congenital billiary cysts. We performed a retrospective study from March 1988 to July 2003 about 11 patients with this disease treated in our surgical clinic. Clinical features, methods of diagnosis and surgical treatment were assessed. All patients was females with mean age 51 years (extreme 26-77 years). The symptoms was: right upper quadrant pain - 11 cases (100%), jaundice - 6 cases (54.5%), fever - 3 cases (27%), palpable abdominal mass - 2 cases (18%), weight loss - 1 case (9%). The imaging diagnosis was helpful (ultrasonography, CT, ERCP, percutaneous cholangiography and peroperative cholangiography). In concordance with Todani classification the patients were included in the following types: I a - 3 cases (27%), I b - 1 case (9%), I c - 3 cases (27%), IV a - 2 cases (18%), IV b - 1 case (9%), V - 1 case (9%). All patients were operated on: after cholecystectomy and transcystic cholangiography (11 cases - 100%) we performed the total excision of the cyst - 9 cases (82%) with choledochal-jejunostomy (Roux-en-Y) - 6 cases (54.5%), choledochal-jejunostomy (omega) - 1 case (9%) and choledochal-duodenostomy - 2 cases (18%). In one case of neoplasic cyst with portal invasion we performed a cyst-jejunostomy (omega) and in one case of Caroli disease with total obstruction of the distal choledoc, the solution of choice was choledocal-duodenostomy. The microscopic pathology of the cyst wall showed: chronic intramural inflamation - 9 cases (82%) and the absence of the nervous intramural terminations - 1 case (9%). The additional lesions was: hepatic cirrhosis - 1 case (9%) and hepatic fibrosis - 3 cases (27%). We found three cases with neoplasia: malign cyst with advanced local invasion - 1 case (9%), pancreatic carcinoma - 1 case (9%) and gallblader carcinoma (microscopic finding) - 1 case (9%). The postoperative morbidity includes billiary fistula - 2 cases (18%) and wound infection - 2 cases (18%). Long-term follow-up reveled cholangitis in one case - 9%. The cystic dilatations of the common bile duct is an exclusive indication for surgery as soon as it was discovered. **Key words**: CHOLEDOCHAL CYST, CAROLI DISEASE

Dilataţia chistică congenitală a căilor biliare include trei tipuri anatomo-clinice cu transmitere autosomal dominantă (1): a) dilataţii ce interesează doar căile biliare intrahepatice (boala Caroli), b) dilataţii ale hepato-coledocului şi c) asocierea primelor două forme. În general, chisturile căilor biliare sunt depistate şi tratate în copilărie, la adult constituind o raritate generând ipoteze şi asupra posibilităţii naturii dobândite a acestora (2).

Vater a descris primul chist de coledoc în 1723. Alonso-Lej în 1959 analizează 94 de observaţii şi defineşte principalele caractere anatomo-clinice, iar în 1978 Todani elaborează o clasificare valabilă şi astăzi.

Dilataţia chistică a căilor biliare este mai frecventă în Japonia (Yamagouchi - 1433 cazuri în 1980) şi mai rar semnalată în Europa (Powell - 1377 cazuri în 1981) (3) fiind grevată de un risc mare de malignizare.

MATERIAL ŞI METODĂ

În intervalul martie 1988 - iulie 2003 în Clinica I Chirurgie au fost operate 11 paciente cu dilataţie chistică a căilor biliare cu vârsta medie de 51 de ani (extreme 26-77 ani).

Tabloul clinic (tab. I) a fost dominat de *durerea în hipocondrul drept* (11 cazuri - 100%) şi *icter* (6 cazuri - 54,5%).

Algoritmul investigaţiilor paraclinice a început cu *echografia abdominală* (fig. 1) aceasta stabilind diagnosticul în şase cazuri (54,5%), a ridicat suspiciunea existenţei leziunii în două cazuri (18%) când s-au luat în discuţie chistul hidatic hepatic şi pseudochistul de pancreas, iar în trei cazuri (27%) a oferit rezultate negative, aspectele fiind mai relevante pentru un hidrops vezicular asociat cu chist seros hepatic, litiază a căii biliare principale (CBP) şi respectiv neoplasm cefalo-pancreatic. Pentru precizarea diagnosticului s-a mai recurs la: *colangio-pancreatografie retrogradă endoscopică* (3 cazuri - 27%) *computer-tomografie* (1 caz - 9%) şi *colangiografie transparieto-hepatică* - 1 caz (9%).

TABELUL I

Principalele manifestări clinice ale dilataţiei chistice a căilor biliare la adult

	NR.	%
DURERE	11	100
ICTER	6	54,5
FEBRĂ	3	27
TUMORĂ PALPABILĂ	2	18
SCĂDERE PONDERALĂ	1	9

Asocierile lezionale evidenţiate preoperator au fost: *litiaza biliară* (4 cazuri - 36%), *dilataţia căilor biliare intrahepatice* (3 cazuri - 27%) şi *piocolecist cu neoplasm cefalo-pancreatic* (1 caz - 9%).

S-a intervenit chirurgical în toate cazurile, după explorare practicându-se *colecistectomie* urmată de *colangiografie transcistică* (11 cazuri - 100%), explorare care a precizat diagnosticul la patru paciente (fig. 2).

S-a efectuat rezecţia CBP dilatate chistic în nouă cazuri (82%) urmată de hepatico-jejuno-anastomoză termino-laterală pe ansă în Y (6 cazuri), hepatico-jejuno-anastomoză pe ansă în omega (1 caz) şi hepatico-duodeno-anastomoză (2 cazuri).

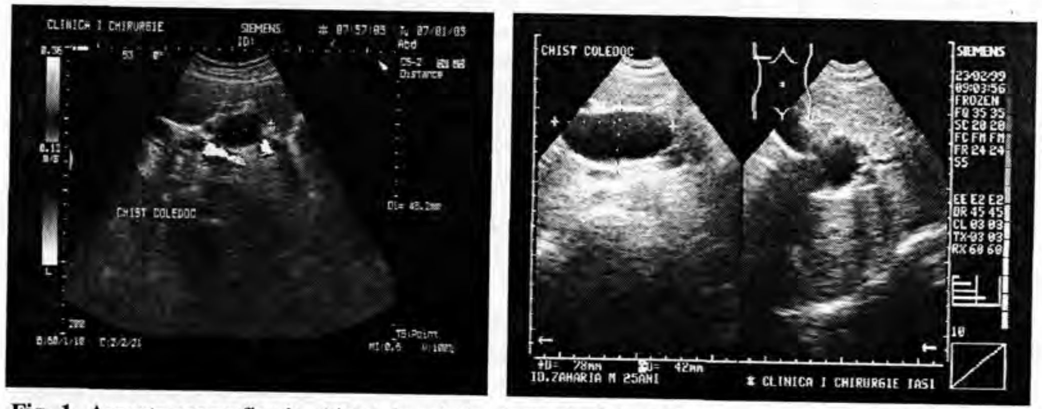


Fig. 1. Aspecte ecografice în chistul de coledoc (colecţia Clinicii I Chirurgie - Dr. Felicia Crumpei)

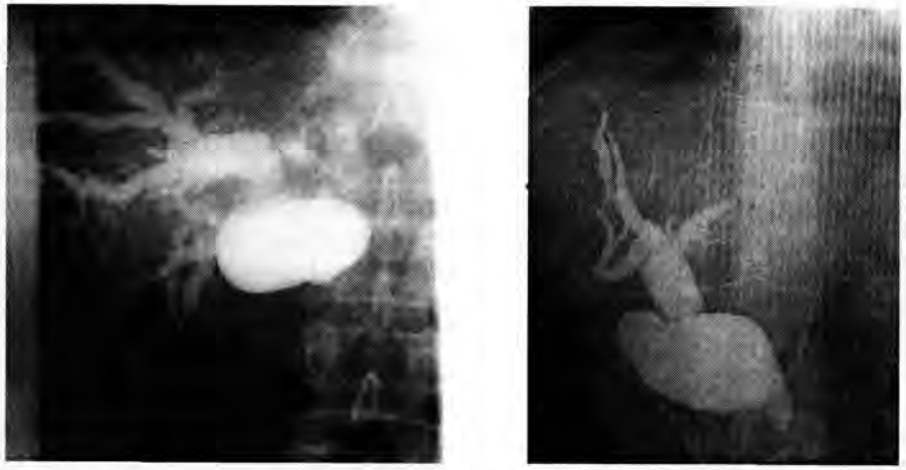


Fig. 2. Aspecte radiologice în chistul de coledoc (colangiografie intraoperatorie) (colecţia Clinicii I Chirurgie - Dr. Felicia Crumpei)

La două paciente nu s-a efectuat rezecţia porţiunii chistice a CBP; una dintre ele prezenta un chist malignizat ce invada vena portă şi a impus o anastomoză chisto-jejunală cu ansă în omega, iar cealaltă avea boală Caroli, gestul chirurgical limitându-se la o biopsie de coledoc urmată de anastomoză coledoco-duodenală deoarece pacienta prezenta litiază coledociană.

REZULTATE

Majoritatea pacientelor au avut vârsta peste 40 de ani (70%), iar conform clasificării Todani majoritatea leziunilor s-au încadrat în tipul I (tab. II).

Diametrul chisturilor a variat între 2 şi 16 cm, înregistrând şase cazuri în care acesta avea între 6-9 cm şi câte un caz în care dimensiunile au fost de 2-3, 4-5, 10-11 şi respectiv 15-16 cm.

Examenul anatomo-patologic a relevat următoarele aspecte:

TABELUL II

Tipuri de leziuni (după clasificarea Todani)

			NR.	%
I	A	Chist ce interesează CBP de la 1 cm sub joncţiunea hilară până la vărsarea în duoden unde există o zonă strâmtorată; vezicula biliară se varsă printr-un cistic scurt pe marginea laterală dreaptă a chistului	3	27
	B	Asemănător cu I A dar hepaticul comun este normal şi în el se varsă cisticul, iar polul inferior al chistului nu depăşeşte marginea superioară a duodenului	1	9
	C	Dilataţie difuz cilindrică ce cuprinde întreg hepato-coledocul imediat subhepatic până în apropierea papilei. Segmentul de coledoc terminal fiind scurt şi subţire	3	27
II		Diverticul pediculat al CBP de formă sferică, uneori cu fibrozarea comunicării cu coledocul		
III		Dilataţie sacciformă a coledocului terminal ce proemină în lumenul duodenal (coledococel)		
IV	A	Chisturi multiple intra- şi extrahepatice; coexistenţa unui chist I A sau I B cu dilataţii sacciforme intrahepatice de mari dimensiuni ale căilor de ordinul I-II	2	18
	B	Dilataţii multiple extrahepatice	1	9
V		Boala Caroli	1	9

TABEL III
Cazurile de chisturi ale CBP la adult publicate de autori români

AUTOR	ANUL	NR. CAZURI
Economu Th.	1957	2
Ţurai I.	1962	1
Simici P.	1962	1
Firică Th.	1970	2
Juvara I.	1975	1
Naftali	1976	4
Stăncescu M.	1977	4
Ionescu A.	1982	1
Buşu I.	1983	4
Duca S.	1988	1
Bologa S.	1990	1
Târcoveanu E.	1997	3
Zamfir T.	1997	11
Andronescu P.D.	1998	9
Dragomirescu C.	1999	2
Popovici A.	2000	13

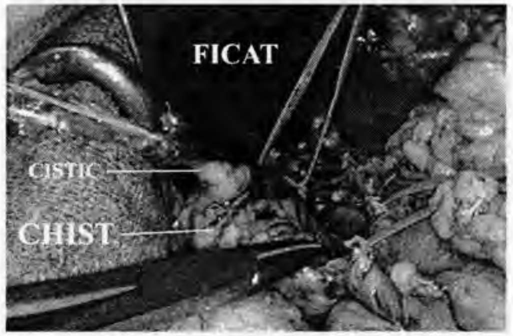


Fig. 3. Chist de coledoc tip I A (Todani) Colecistectomia a fost efectuată, iar canalul cistic este cateterizat

- epiteliu cubic simplu cu ulceraţii şi fibroză - 3 cazuri (27%);
- structură histologică de căi biliare extrahepatice cu ulceraţii şi fibroză - 6 cazuri (54%);
- absenţa elementelor nervoase intramurale - 1 caz (9%).

Leziunile maligne le-am întâlnit în trei cazuri (27%): *chist malignizat* - un caz de chist I C inextirpabil, *neoplasm de veziculă biliară* (microscopic) asociat unui chist tip IV A, *adenocarcinom pancreatic* la o pacientă cu chist tip I B.

Morbiditatea postoperatorie a inclus patru cazuri de complicaţii precoce (36%), cu două fistule biliare pe anastomoza hepatico-jejunală (una a impus reintervenţie constând în drenaj biliar extern pe tub Kehr) şi două cazuri de supuraţie parietală. Tardiv, am înregistrat un singur caz (9%) de angiocolită la 10 luni după rezecţie de coledoc cu hepatico-jejuno-anastomoză.

Nu s-a produs nici un deces, iar durata medie a spitalizării a fost de 14,3 zile.

DISCUŢII

După Gleen (4) frecvenţa dilataţiei chistice a CBP în raport cu afecţiunile căilor biliare extrahepatice este de 1:300 000. Circa 2/3 din cazurile publicate aparţin autorilor japonezi. În ţara noastră frecvenţa redusă conform datelor publicate (5) în literatură (tab. III). Boala este mai frecventă la femei (raport 4:1) şi în 60% din cazuri este depistată în copilărie, fiind întâlnită rar peste 40 de ani (8%) cu extreme de vârstă între 6 zile şi 80 de ani.

Conform clasificării Todani, tipul I se întâlneşte în 80% din cazuri, tipul II în 25, tipul III în 2-5% din cazuri, tipul IV în 15% din cazuri, iar tipul V în 2%.

În privinţa etiopatogeniei s-au emis mai multe teorii (5):

- Teoria embriologică (dismorfică) a lui Yotsyanagi (1936) conform căreia apariţia dilataţiei chistice a CBP ar fi rezultatul unui defect de embriogeneză ce survine între săptămânile 8-12 ale vieţii intrauterine;
- Teoria agenezie nervoase intramurale a lui Dressman, ce avansează o etiopatogenie asemănătoare celei din acalazia cardiei, megacolon sau megaureter;
- În 1979 a apărut teoria atreziei parţiale a căilor biliare;
- În teoria joncţiunii bilio-pancreatice înalte, canalul comun lung permite refluxul secreţiei pancreatice în căile biliare, cu distrucţia enzimatică a mucoasei biliare ce favorizează dezvoltarea dilataţiei. Prezenţa amilazelor în secreţia biliară confirmă această patogenie ce se asociază cu un risc major de malignizare;
- Teoria obstrucţiei distale a coledocului printr-un nodul fibros, cudură, afecţiune valvulară sau afecţiune hipertrofiantă a capului pancreatic ar explica apariţia chisturilor CBP la vârste înaintate.

Clinic s-a descris clasica *triadă a lui Sénéque*: durere colicativă, icter şi tumoră palpabilă care se întâlneşte la copil în 60 - 70% din cazuri. La adult, semnele clinice se pot confunda cu cele ale unei alte afecţiuni biliare.

În centrul investigaţiei paraclinice se află echografia ce poate stabili diagnosticul încă din cursul vieţii intrauterine. Computer-tomografia, colangiografia intravenoasă (în absenţa icterului), colangiografia retrogradă endoscopică şi colangiografia transparieto-hepatică aduc date importante pentru diagnostic.

Complicaţiile posibile sunt: angiocolita, litiaza, ciroza biliară, ruptura chistului, pancreatita acută, compresiunea pe organele vecine şi malignizarea aceasta din urmă fiind cea mai redutabilă.

Tratamentul este nuanţat în funcţie de tipul leziunii:

Tipul I - excizie completă;

Tipul II - exereza diverticulului coledocian cu sutura implantaţiei coledociene sub protecţia unui tub Kehr;

Tipul III - rezecţia coledococelului prin duodenotomie şi reimplantarea în coledoc;

Tipul IV - excizia dilataţiei chistice a CBP urmată de hepatico-jejunostomie la care se poate asocia rezecţie hepatică dacă dilataţiile intrahepatice sunt unilaterale.

CONCLUZII

Dilataţia chistică congenitală a CBP este o afecţiune rară;

Manifestarile clinice sunt nespecifice la adult;

Paraclinic, echografia este o explorare de valoare, dar uneori se impun şi alte metode (ERCP, CT, RMN, CTPH etc.)

Colangiografia introperatorie permite evaluarea corecta a stării arborelui biliar şi a situaţiei anatomice uneori incerte;

Intervenţia chirurgicală trebuie să urmărească pe cât posibil extirparea leziunii din cauza riscului complicaţiilor, malignizarea fiind cea mai de temut.

BIBLIOGRAFIE

1. Andronescu PD, Simion S, Grădinaru V, Andronescu C, Mastalier B. Indicaţiile şi limitele tratamentului chirurgical în dilataţiile chistice congenitale ale căilor biliare intra- şi extrahepatice. *Chirurgia* 1998; 93: 229-238.
2. Lopez RR, Pinson CW, Campbell JR, Harrison M, Katon RM. Variation in management based on type of choledochal cyst. *Am J Surg* 1991; 61: 612-617.
3. Duca S, Badea R, Popa EL, Acalovschi I, Dragomir L. Dilataţia chistică congenitală a căilor biliare. *Chirurgia* 1988; 37, 4: 297-304.
4. Juvara I, Setlacec D, Rădulescu D, Gavrilescu S., *Chirurgia căilor biliare extrahepatice*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1989, 218-226.
5. Popovici A, Mitulescu G, Hortopan M. Dilataţia chistică a căii biliare principale. *Chirurgia* 2000; 95, 2: 139-155.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 3

ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE TRAUMATIC RUPTURE OF THE AORTIC ISTHMUS

L. Stoica[1], S. Chocron[1], P.E. Falcoz[1], D. Kaili[1], J.F. Boneville[2], J.P. Etievent[1]
Hôpital "Jean Minjoz" Besançon
1 Department of Thoracic and Cardio-Vascular Surgery
2 Department of Radiology

ENDOVASCULAR TREATMENT OF THE TRAUMATIC RUPTURE OF THE AORTIC ISTHMUS (Abstract) : The traumatic rupture of the aortic isthmus is a dehiscence of all or part of the aortic wall, occuring as a result of a closed thoracic trauma. Standard surgical technique requires left thoracotomy, aortic cross-clamping and use of the cardiopulmonary by-pass to prevent ischemic complications, in special the neurologic and visceral ones. The endovascular treatment of these lesions is a more simple solution and there are recent reports on the stent-grafting of the isthmic rupture of the thoracic aorta. We report three cases of successful endovascular repair of the aortic isthmic rupture and we discuss the emergency indications, the advantages and the limits of this technique. **Key words** : AORTA, ENDOVASCULAR STENT, AORTIC RUPTURE, THORACIC TRAUMA

The traumatic rupture of the aortic isthmus is a dehiscence of all or part of the aortic wall, occuring as a result of a closed thoracic trauma. The most cases are victims of high-speed vehicular accidents with important deceleration. The aortic isthmus is relatively non-fixed to the thoracic wall in contrast with the aortic arch that is fixed by the brachiocefalic arterial trunk and the left carotid and subclavian artery and the descending aorta that is fixed by the intercostal arteries.

When an important deceleration occurs, the fixed portions decelerate with the thorax but the distal part of the aortic arch and the superior part of the descending aorta, heavily weighted with blood, continue to move forward. An aortic transection tends to develop at the level of the isthmus (1).

The transection may be complete (all of the three layers) and the victim die by exsanguination, or incomplete and the adventitia and mediastinal pleura will contain the hematoma. The patients frequently have associated lesions such as craniocerebral trauma, abdominal trauma and multiple bones fractures. Only 15%-25% of the patients arrived alive at the hospital. If non-treated, 30% die in the first hours, 50% in the first day and 72% in the first week. Only 5% of the non-treated patients survive and develop an chronic aneurysm (1,2).

Standard surgical technique requires left thoracotomy, aortic cross-clamping and use of the cardiopulmonary by-pass to prevent ischemic complications, in special the neurologic and visceral ones. Simple aortic cross-clamping after heparinization allows 30 minutes to perform the direct suture of the aorta or to suture a Dacron graft but the paraplegia risk is important. Despite the recent advances in the surgical and circulatory assistance techniques, postoperative mortality ranges from 15% to 28% and paraplegia from 2,3% after active augmentation of the distal perfusion to 19,2% after simple aortic cross-clamping (3). The aortic surgery needs massive systemic heparinization that is a risk factor because of the associated lesions. The endovascular treatment of these lesions is a more simple solution and there are recent reports on the stent-grafting of the isthmic rupture of the thoracic aorta (4,5,6).

MATERIAL AND METHODS

Between 1999 and 2003 we managed three patients with isthmic aortic rupture by endovascular placement of a stent graft. All of them have associated lesions as craniocerebral trauma, ribs or femoral fractures. The preoperative exams included computer tomography (CT) scan and angiography of the thoracic and abdominal aorta and iliac vessels. The traumatism origin was a motor vehicle accidents (motorcycle and automobile) in two cases and fall from a tree in one case.

The first case in our experience was a 65-years old man who fall from a tree and presented with femoral neck and ribs fractures. The aortic isthmic rupture was contained by important left pleural adhesions so the femoral fracture was managed first. There was no clinic or imagery signs of evolution of the aortic lesion in this case and we treat it by stent grafting 30 days after the traumatism, when it became a chronic lesion (fig. 1).

The second patient was a 13-years old boy which presented with craniocerebral trauma, ribs fractures and aortic isthmic rupture after motorcycle accident. The third case was a 33-year old woman which presented with femoral, pelvic and ribs fractures and aortic isthmic transection (fig. 2). The aortic lesion for the last two cases was managed in emergency.

The procedure was performed in the angiography room because of the imagery confort. All the procedures were done under general anesthesia and the patient was sterilery prepared on the thorax, abdomen and the groins for potentialy vascular approach. We used one Talent™ endoluminal stent graft (World Medical Corp, Sunrise, FL) for each patient. The endovascular device was delivered through a common femoral artery surgical approach after low general heparinization. An angiography catheter was introduced in the ascending aorta by the right humeral artery for angiographic controls. The delivery of the graft was made under fluoroscopic guidance. A final angiogram was performed to control the stent position, the patency of

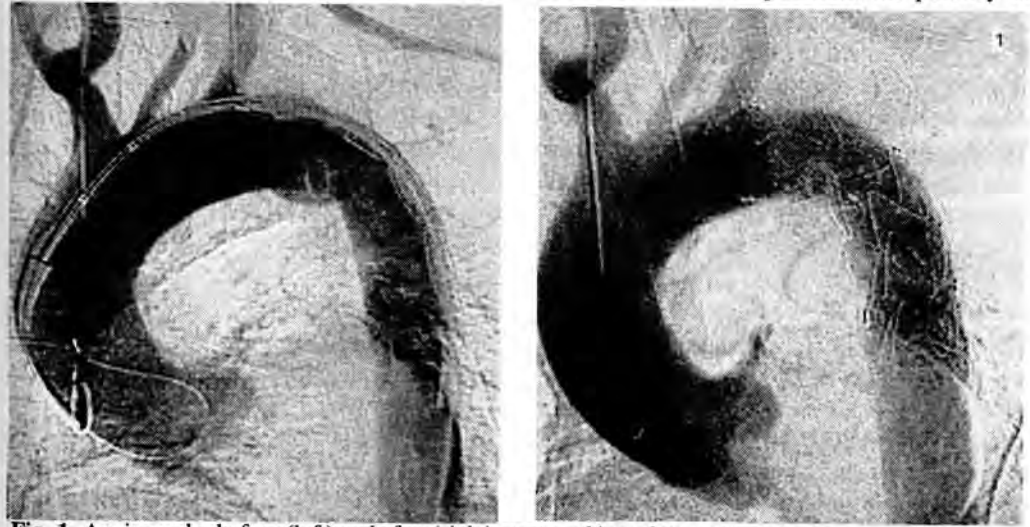


Fig. 1. Angiography before (left) and after (right) stent grafting of the aortic isthmic rupture in first case

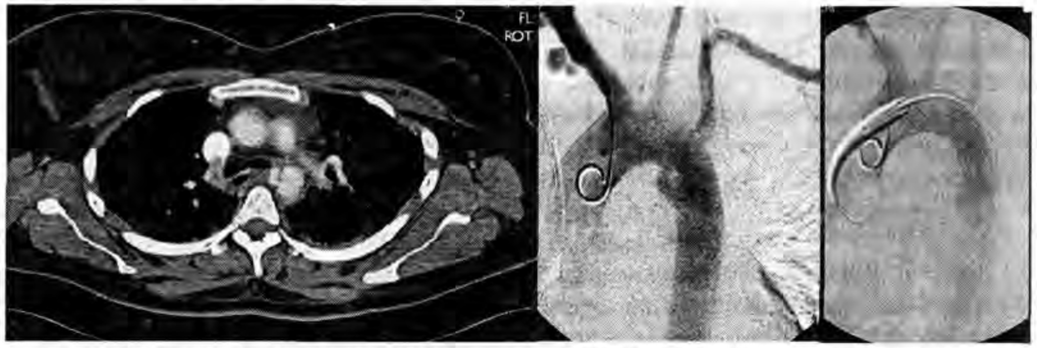


Fig. 2. CT scan in the third case (left) showed contrast effusion and hematoma at the isthmus level ; angiography (middle) confirm th isthmic rupture ; final result after endoprosthesis deployetnent (right)

the left subclavian artery and the exclusion of the aortic lesion. Thereafter the delivery system was removed and the femoral artery was repaired in the conventional manner.

RESULTS

The follow-up is three years for the first case and respectively 1 year and 6 months for the second and the third case. Contrast CT scans with reconstruction were done at 7 days and 30 days postoperatively and every 6 months.

There was no procedure accidents (aortic or arterial wall lesion, inferior limb ischemia, embolization after endovascular procedure). The stent was deployed each time in the right position to exclude the aortic isthmus. There was no contrast leak between the endoprosthesis and the aortic wall. There was no renal failure or neurologic complications (paraplegia or stroke) in our patients. The limits of the procedure are: 1) very small femoral arteries, with an diameter less than 8 mm ; 2) tortuous iliac arteries that will not allowed the endoprosthesis passage ; 3) the availibility of the endoprosthesis in emergency. Because now we use the aortic stent-grafts to manage the acute thoracic aorta syndromes like aortic transection, complicated penetrating aortic ulcer or intramural hematomas, we have a readily available supply of 10-cm prostheses for emergency use, in the following diameters : 26 mm, 28 mm, 32 mm, 38 mm and 42mm.

COMMENTS

Ten years ago, the gold standard treatment for the traumatic aortic isthmic ruptures was open surgery by left thoracotomy, proximal aortic cross-clamping and use of the femoro-femoral cardiopulmonary by-pass or other type of circulatory assistance between the upper and the lower parts of the body to prevent ischemic, neurological and visceral complications during the aortic cross-clamping. Parodi (7) reports in 1991 the first successful endovascular treatment for an aortic pathology : abdominal aortic aneurysm. Since then, surgeons tried to manage by endovascular stent grafting different pathologies of the abdominal and thoracic aorta : aneurysms, type B dissections, and more recently the penetrating aortic ulcer, intramural hematomas and aortic transection. The endovascular approach evoluated and the devices too. However the procedure is limitated by the small diameter of the common femoral arteries because the device's diameter is about 22 french (8mm). In this case we use the retroperitoneal approach of the extern or common iliac artery.

More and more teams report good result with endovascular treatment of the acute aortic isthmic rupture (4,5,6). In these patients, the aortic lesion is associated with bones fractures, craniocerebral trauma, pulmonary contusion, intrabdominal lesions making difficult the decision to perform major thoracic surgery. Open surgery of the aortic rupture needs left posterolateral thoracotomy, one-lung ventilation, massive heparinization, aortic arch cross-clamping. This is an agressive approach that can lead to potential bleeding complication as cerebral or intrabdominal hemorragy or giant limb fracture hematoma. The aortic cross-clamping could also lead to paraplegia. There still is a 24% operative mortality and 14% paraplegia rate with open surgical technique (8).

Endovascular treatment is less invasive and represents an attractive alternative to conventional surgery. It requires a minimal vascular approach and avoid massive heparinization, cardiopulmonary by-pass and aortic cross-clamping.

The stent exclude a 100mm portion of the proximal descending thoracic aorta so the paraplegia risk is hypothetical because of the rarity of the spinal artery origin at this level. A real risk of this technique is the left upper limb ischemia because the origin of the left subclavian artery needs to be obstructed by the covered part of the stent-graft to perfectly exclude the aortic isthmus. We do not have such a complication in our cases. If it occurs, the solution is to make a transposition of the left subclavian artery to the left carotid artery.

In our experience the endovascular treatment of the traumatic aortic isthmus rupture is safe and feasible. Further experience is required to determine the long-term results with endovascular repair of the aortic traumatic transections. The durability of the stent graft, the infection and migration risk need to be studied. There are many centers that doesn't have the possibility to use aortic stent-grafts so open surgery of this lesion still remains the gold standard technique. We conclude that endovascular repair of the traumatic aortic isthmus rupture is a valid option in emergency, especially when other simultaneous traumatic conditions make hazardous a major thoracic surgery under cardiopulmonary by-pass.

REFERENCES

1. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. *Cardiac Surgery*. 2nd ed. vol 2. ch VII. Churchill Livingstone Inc, 1993, 1701-1720.
2. Galli R, Pacini D, Di Bartolomeo R et al. Surgical indications and timing of repair of traumatic ruptures of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 1998 ; 65 (2) : 461-464.
3. von Oppell UO, Dunne TT, De Groot MK, Zilla P. Traumatic aortic rupture : twenty-year metaanalysis of mortality and risk of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 1994, 58 (2) : 585-593.
4. Rousseau H, Soula P, Perreault P et al. Delayed treatment of traumatic rupture of the thoracic aorta with endoluminal covered stent. *Circulation* 1999 ; 2, 99 (4) : 498-504.
5. Grabenwoger M, Fleck T, Czerny M et al. Endovascular stent graft placement in patients with acute thoracic aortic syndromes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ; 23 (5) : 788-793.
6. Marty-Ane CH, Berthet JP, Branchereau P. Endovascular repair for acute traumatic rupture of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 (6) : 1803-1807.
7. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991, 5 (6) : 491-499.
8. Attar S, Cardarelli MG, Downing SW et al. Traumatic aortic rupture : recent outcome with regard to neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 67 (4) : 959-964 ; discussion 964-965.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

PARTICULARITĂŢILE ANASTOMOZELOR DINTRE TRUNCHIUL CELIAC ŞI ARTERA MEZENTERICĂ SUPERIOARĂ LA NIVELUL COMPLEXULUI DUODENO-PANCREATIC

Dana-Gabriela Pintilie[1], Carmen Lăcrămioara Zamfir[2], D. Păduraru[1], Cezara Răileanu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Catedra de Anatomie
2 Disciplina de Histologie

THE ANASTOMOSES BETWEEN THE CELIAC TRUNCK AND THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY IN THE DUODENO-PANCREATIC COMPLEX - FEATURES (Abstract): Duodenum and pancreas are two deep abdominal viscerae with multiple arterial sources and complex vascular relations, that impose peculiar surgical techniques. The dissection of 120 corpses and the examination of selective angiographies revealed the variants of the anastomoses between the superior pancreaticoduodenal arteries (that receive blood from the celiac trunk) and the inferior pancreaticoduodenal arteries (belonging to the collateral subsistem of the superior mesenteric artery). The pancreaticoduodenal arches are the main anastomosis arround the pancreatic head, and supply the duodeno-pancreatic complex. During this study I found the absence of this anastomosis of the antero-inferior duodenopancreatic arch 5 cases (4,16%), and the lack of anastomosis of the postero-superior duodenopancreatic arch in 11 cases (9,16%). In these situations, the superior and the inferior duodenopancreatic arteries give off the vasa recta and the pancreatic branches, as normally. I found different variants of accesory duodenopancreatic arches, and I analised their impact on the surgical techniques on duodenum and pancreas. This study pinpoints the importance of the anastomotic subsistem in the arterial supply of the duodeno-pancreatic complex, reveals the necessity of the preoperatory angiographic exam in order to choose the most opportune surgical technique.

Key words: CELIAC TRUNK, SUPERIOR MESENTERIC ARTERY, DUODENO-PANCREATIC COMPLEX

Chirurgia pancreasului şi a duodenului este grevată de o serie de dificultăţi de ordin tehnic, pe de o parte din cauza situării profunde a celor două organe, dar mai ales din cauza rapoartelor vasculare multiple şi a vascularizaţiei lor complexe.

Sursele de provenienţă a arterelor duodenopancreatice sunt diferite: din artera hepatică comună (prin intermediul arterei gastroduodenale), artera splenică, sau artera mezenterică superioară. Ponderea acestora în vascularizaţia complexului duodeno-pancreatic este variabilă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Disecţia unui număr de 120 de piese anatomice a evidenţiat variantele anastomozelor dintre arterele pancreaticoduodenale superioare (care primesc sânge din trunchiul celiac) şi arterele pancreaticoduodenale inferioare (aparţinând subsistemului colateral al arterei mezenterice superioare).

A fost analizat impactul acestora asupra irigaţiei complexului duodeno-pancreatic şi importanţa cunoaşterii lor în alegerea tehnicii chirurgicale în duodeno-pancreatectomiile cefalice. În acest scop au fost examinate angiografii selective ale trunchiului celiac şi ale arterei mezenterice superioare, imvestigaţie preoperatorie de importanţă deosebită.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Dispozitivul anastomotic realizat de arterele duodenopancreatice are forma cifrei „8” încolăcite în jurul capului pancreatic şi poartă numele de arcadele duodenopancreatice antero-inferioară, respectiv postero-superioară, funcţie de poziţia lor faţă de capul pancreasului.

În mod obişnuit, anastomozele dintre arterele pancreaticoduodenale superioare şi inferioare sunt complete, dar Shapiro (1) arată că la un sfert din subiecţi arcadele pancreaticoduodenale sunt incomplete, iar Woodburne (2) găseşte incompletă doar arcada posterioară. Melliere (3) prezintă patru cazuri de anastomoză redusă sau absentă între arterele pancreaticoduodenale superioare şi cele inferioare, pe care o explică printr-un spasm arterial tranzitoriu sau ca rezultat al unui proces patologic.

În studiul personal am identificat arcade anterioare incomplete în 5 cazuri (4,16%) şi arcade posterioare incomplete în 11 cazuri (9,16%). În aceste situaţii, din arterele pancreaticoduodenale existente emergeau direct vase drepte.

Artera pancreaticoduodenală antero-superioară coboară pe faţa anterioară a capului pancreasului având un traiect oblic inferior şi la stânga, se înfundă în parenchimul pancreatic, se incurbează în sus, trece pe faţa posterioară a capului pancreasului unde se anastomozează cu ramul anterior al arterei pancreaticoduodenale inferioare, rezultând arcada pancreaticoduodenală antero-inferioară (fig. 1).

De obicei, calibrul arcadei pancreaticoduodenale antero-inferioare este superior celui al arcadei pancreaticoduodenale postero-superioare.

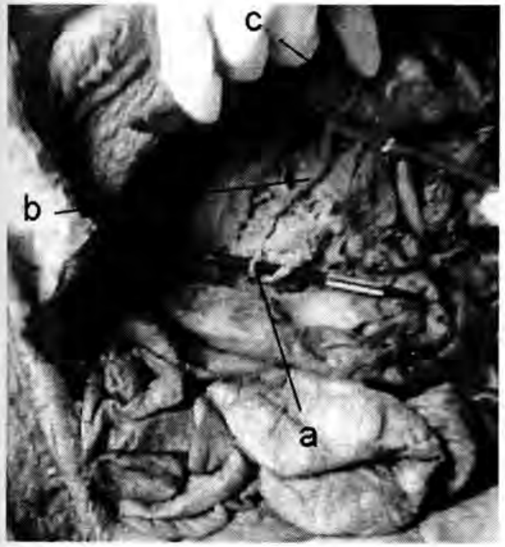


Fig. 1. Arcada pancreaticoduodenală antero-inferioară. a - arcada pancreaticoduodenală antero-inferioară; b - artera pancreaticoduodenală antero-superioară; c - artera gastroepiploică dreaptă

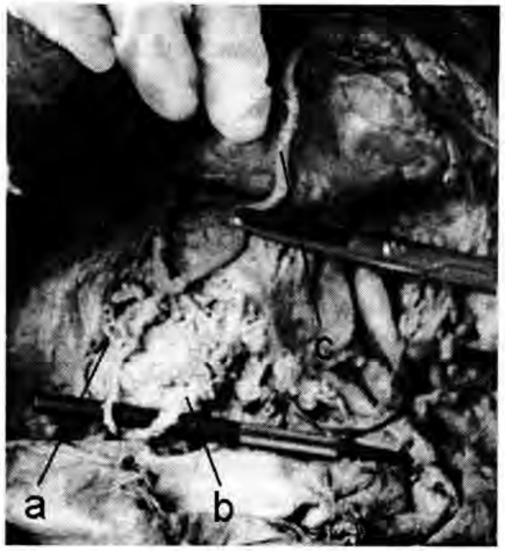


Fig. 2. Ramuri duodenale ale arcadelor duodenopancreatice. a - vase duodenale drepte; b - arcada duodenopancreatică ant-inf; c - artera gastroepiploică dreaptă

Din arcada pancreaticoduodenală antero-inferioară emerg o serie de ramuri destinate duodenului, jejunului şi pancreasului. Astfel, duodenul primeşte opt până la zece “vasa recta” care au un calibru relativ mare şi se distribuie feţei anterioare a ultimelor trei segmente (fig. 2). De multe ori există una până la trei ramuri jejunale care se îndreaptă spre prima porţiune a jejunului, trecând posterior de artera mezenterică superioară. Ramurile pancreatice se dispun în arcade şi se anastomozează cu ramuri venite din artera uncinată (ram al arterei pancreatice dorsale).

Artera pancreaticoduodenală postero-superioară se anastomozează pe faţa posterioară a capului pancreasului cu artera pancreaticoduodenală postero-inferioară, rezultând arcada pancreaticoduodenală postero-superioară.

Atunci când există o arteră hepatică dreaptă aberantă cu originea în artera mezenterică superioară, arcada pancreaticoduodenală postero-superioară poate contracta anastomoze şi cu aceasta.

Arcadele duodenopancreatice pot prezenta o serie de variaţii – pot fi duble, triple, cvadruple, în întregime sau numai parţial – realizându-se arcade accesorii (fig. 3), care participă şi ele la vascularizaţia duodenului şi pancreasului. În situaţia prezenţei arcadelor multiple, cea situată lateral este destinată duodenului, iar cele mediale se distribuie predominant pancreasului şi se anastomozează cu trunchiul celiac, artera pancreatică dorsală, alte artere regionale.

Artera pancreaticoduodenală antero-superioară poate furniza o serie de ramuri anastomotice care participă la formarea arcadelor suplimentare. Astfel ia naştere arcada prepancreatică, zisă şi arcadă pancreatică superioară, arcadă pancreatică anterioară – Rio Branco (4), arcada lui Kirk (5), găsită de Donatini (6) la 66% din cazuri, arcada prepancreatică a lui Woodburne (2) sau arcada prepancreatică istmică. *Milon* (7) şi Melliere (3) o găsesc la 60 – 62% din subiecţi, iar Woodburne (2) la 93,3%. Rezultă prin anastomoza dintre un ram drept venit din artera pancreaticoduodenală antero-superioară şi unul stâng din artera pancreatică dorsală. Woodburne (2) găseşte la 5% din subiecţi un alt arc arterial evidenţiat angiografic pe faţa anterioară a capului pancreasului.

Evrard (8) şi Vandamme (9) descriu o arcadă duodenopancreatică mijlocie, supranumită arcada intrapancreatică a lui Evrard, formată prin anastomoza unei artere comisurale ventrale (cu originea în artera pancreaticoduodenală postero-superioară) cu artera pancreaticoduodenală antero-superioară. Această arteră comisurală ventrală este echivalentul ramurii descendente coledociene a arterei pancreaticoduodenale postero-superioare şi se distribuie segmentului pancreatic al canalului coledoc, pancreasului şi se poate uni cu una din arcadele pancreaticoduodenale. Nu am evidenţiat această arcadă la piesele disecate.

Arcada perforantă antero-posterioară dreaptă a lui Evrard (8), găsită de Donatini (6) la jumătate din subiecţi, este o anastomoză între artera pancreaticoduodenală antero-superioară şi artera pancreatică duodenală postero-inferioară situată subcoledocian.

Evrard (8) comunică şi existenţa unei anastomoze între segmentele inferioare ale celor două arcade duodenopancreatice.

Arcada pancreatică antero-inferioară descrisă de Kirk (5) uneşte artera pancreaticoduodenală antero-superioară cu artera mezenterică superioară sau artera pancreatică dorsală. Se află pe faţa anterioară a micului pancreas al lui Winslow şi este formată dintr-un ram drept şi unul stâng. Ultimul are o rădăcină cranială din artera pancreatică dorsală şi o rădăcină caudală din artera pancreaticoduodenală antero-inferioară, pancreaticoduodenală inferioară sau artera mezenterică superioară.

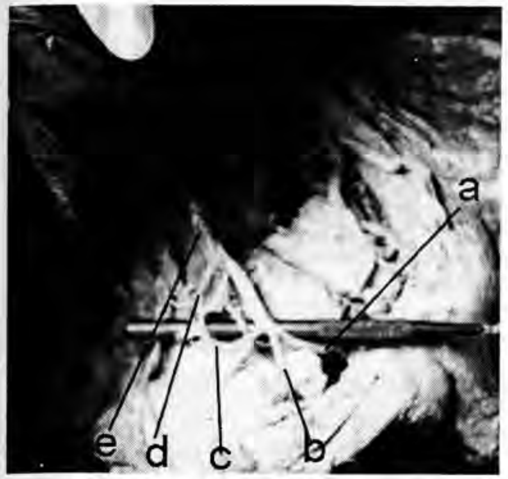


Fig. 3. Arcadă pancreaticoduodenală accesorie. a – arcada pancreaticoduodenală accesorie ; b – artera pancreaticoduodenală postero-superioară ; c – artera gastroduodenală ; d – artera gastroepiploică dreaptă ; e – artera pancreaticoduodenală antero-superioară

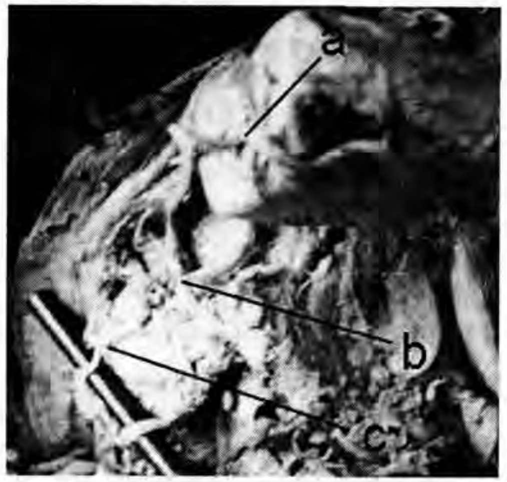


Fig. 4. Arcadă pancreaticoduodenală accesorie. a – artera gastroepiploică dreaptă ; b – artera pancreaticoduodenală antero-superioară ; c – arcadă accesorie

Existenţa unui număr mare de variante ale arcadelor pancreaticoduodenale accesorii (fig. 4) face dificilă interpretarea şi identificarea acestora.

În cursul intervenţiilor pe complexul duodenopancratic este necesară o arteriografie preoperatorie de trunchi celiac, mai ales atunci când bănuim stenoza acestuia. O eventuală leziune accidentală a arcadelor duodenopancreatice ar antrena în acest caz ischemia în teritoriul celiac, însoţită de necroze hepatice. Ficatul ar putea fi salvat de necroză doar dacă există o arteră hepatică aberantă (venită din artera mezenterică superioară), a cărei prezenţă este revelată de pulsaţiile detectate în marginea liberă a micului epiplon, la dreapta canalului coledoc. Arterele hepatice aberante cu originea în artera mezenterică superioară capătă un rol important în vascularizaţia ficatului în obstrucţiile trunchiului celiac. Întreaga vascularizaţie hepatică poate fi asigurată de artera mezenterică superioară, via arcadele duodenopancreatice.

Atunci când se tentează rezecţia duodenală, chirurgul trebuie să aibă în vedere faptul că există o serie de situaţii particulare. Aproape întreaga vascularizaţie a complexului duodenopancreatic poate proveni din artera mezenterică superioară. Este situaţia unei artere hepatice comune anormale cu originea în artera mezenterică superioară, care trece posterior sau traversează grosimea capului pancreatic. Eventuala ligatură a acesteia provoacă, pe lângă necroza *hepatică*, şi ischemia peretelui duodenal. Este unul din cazurile în care arteriografia selectivă preoperatorie se dovedeşte de importanţă deosebită pentru actul chirurgical – Nebesar (10).

O altă situaţie, de care depinde succesul intervenţiilor chirurgicale de la acest nivel, este emergenţa arterelor pancreaticoduodenale inferioare printr-un trunchi comun cu primele 1–3 artere jejunale. Această variantă anatomică trebuie considerată în cazul gastro-jejunostomiei, în situaţia în care vascularizaţia duodenului este insuficientă pentru viabilitatea secţiunii intestinale.

CONCLUZII

Există un consens general asupra faptului că principala anastomoză dintre trunchiul celiac şi artera mezenterică superioară este reprezentată de artera gastroduodenală (prin intermediul arcadelor duodenopancreatice).

Originalitatea şi unicitatea acestor anastomoze le conferă rolul de dispecer al circulaţiei arteriale în stările fiziologice şi patologice ale viscerelor supleate.

BIBLIOGRAFIE

1. Shapiro A, Robillard G. Morphology and variations of the duodenal vasculature. *Arch Surg* 1946 ; 52 : 571-602.
2. Woodburne RT, Olsen LL. The arteries of the pancreas. *Anat Rec* 1951 ; 111 : 255 - 270.
3. Melliere D. Variations dese artères hépatiques et du carrefour pancréatique. *J Chir* 1968 ; 95 : 5-42.
4. RioBranco daSilva P. *Essai sur l'anatomie et la médecine operatoire du tronc coeliaque et des ses branches, de l'artère hépatique en particulier.* Paris : Steinheil, 1912.
5. Kirk E. Untersuchungen uber die grossere und feinere topographische Verteilung der Arterien, Venen und Ausfuhrungsgange in der menschlichen Bauchspeicheldruse. *Z Anat Entw Gesch* 1931 ; 94 : 822-834.
6. Donatini B. A systematic study of the vascularisation of the pancreas. *Surg Radiol Anat* 1990 ; 12 : 173-180.
7. Milon D, Milon J, Leguerrier A, Lanchou G. Contribution a l'étude de l'artère pancréatique dorsale ; a proppos de 150 artériographies. *CR Ass Anat* 1979 ; 63 : 56.
8. Evrard HL. *Les artères du duodenum et du pancréas.* These. Paris, 1932.
9. Vandamme JP, Bonte J, van der Schueren G. Vascularisation du pancréas : proposition de nomenclature P.N.A. et angioarchitecture des ilots. *CR Ass Anat* 1967 ; 51 : 1184-1189.
10. Nebesar AR. Indications for selective celiac and superior mezenteric angiograph. *Am J Roentgenol* 1964 ; 43 : 121-128.

NOUTĂŢI

IPOTEZA IMPLICĂRII IGIENEI ÎN PATOGENEZA ASTMULUI, A BOLILOR ALERGICE ŞI A BOLILOR AUTOIMUNE : REALITATE SAU FICŢIUNE ?

Ipoteza implicării igienei în patogeneza astmului, a bolilor alergice şi a celor autoimune este din ce în ce mai acceptată, prin publicarea recentă a unor dovezi în sprijinul ei. Aceste dovezi fac legătura cu contextul imunităţii din copilăria individului şi susţin că infecţiile naturale care apar în această perioadă, prin expunerea naturală la diverşi germeni, pot fi esenţiale în imunizarea împotriva astmului şi a bolilor alergice. Dacă este adevărată această supoziţie, atunci se explică de ce în mediul urban prevalenţa acestor afecţiuni este mult mai mare decât în rural. O ipoteză unificatoare ar fi extrem de atractivă, dar rămâne întrebarea cât de aproape sunt studiile în derulare de precizarea cauzelor şi a relaţiilor cauzale dintre expunerea la agenţii patogeni şi reducerea prevalenţei astmului, bolilor alergice şi a celor autoimune. O evaluare epidemiologică sistematică a acestei ipoteze legate de igienă poate oferi o analiză corectă a ceea ce este cunoscut şi ce ar trebui investigat în studiile viitoare, pentru precizarea etiologiei acestor boli şi îmbunătăţirea protocoalelor terapeutice (Liu AH, Murphy JR. Hygiene hypothesis : fact or fiction. *J Allerg Clin Immunol* 2003 ; 4 : 111-113).

F.D. Petrariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

UTILITATEA OPERATIEI DUNN ÎN TRATAMENTUL EPIFIZIOLIZEI EXTREMITĂŢII SUPERIOARE A FEMURULUI

C. Pandeli, D. G. Goţia, F. Filip, R. Pandeli
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Chirurgie şi Ortopedie Pediatrică

THE IMPORTANCE OF DUNN' S PROCEDURE IN THE TREATMENT OF SLIPPED UPPER FEMORAL EPIPHYSIS (Abstract) : The slipped upper femoral epiphysis (SUFE) is a condition also known as '*coxa vara*' of the adolescent, in which lesions of the growth plate are responsible for the development of sudden or gradual displacement of the femoral head. The disease is most frequent in the 10- 15 years' age group, usually in boys who also have endocrine disorders. Both acute and chronic presentations are described. The clinical symptoms and especially the X- Ray features are diagnostic. Treatment options include orthopedic (conservative) measures or surgery, depending on several conditions, such as : the clinical picture, the degree of the femoral displacement, and the age of the patient. The chronic, long- lasting cases are generally associated with poor results. The paper presents our experience in using the Dunn' s procedure in 7 chronic cases of slipped upper femoral epiphysis in children. It appears that surgery by using Dunn's procedure is an effective treatment in patients with SUFE. **Key words** : SLIPPED UPPER FEMORAL EPIPHYSIS, DUNN' S PROCEDURE

Epifizioliza femurală proximală (EFP) este denumită şi "*coxa vara*" a adolescentului. Leziunea cartilajului de creştere permite, brusc sau treptat, deplasarea inferioară a capului femural şi posterioară a colului femural. Afecţiunea se întîlneşte mai frecvent între 10 şi 15 ani, de obicei la băieţii cu modificări de tip endocrinopat. Localizarea este bilaterală în 20% din cazuri. Epifizioliza femurală proximală prezintă două modalităţi de manifestare clinică : forma acută şi forma progresivă. În ambele cazuri, clinica şi, mai ales, examenul radiologic stabilesc diagnosticul (1). Lucrarea prezintă experienţa noastră în tratamentul chirurgical prin procedeul Dunn al epifiziolizei femurale proximale pe un lot de 7 cazuri.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de pacienţi a inclus un număr de 7 copii (4 băieţi şi 3 fete) cu epifizioliză femurală proximală, cu vârste cuprinse între 14 şi 15 ani. Vechimea deplasării epifizare femurale a fost între 2 şi 3 luni. La aceşti pacienţi s-a utilizat iniţial tratamentul

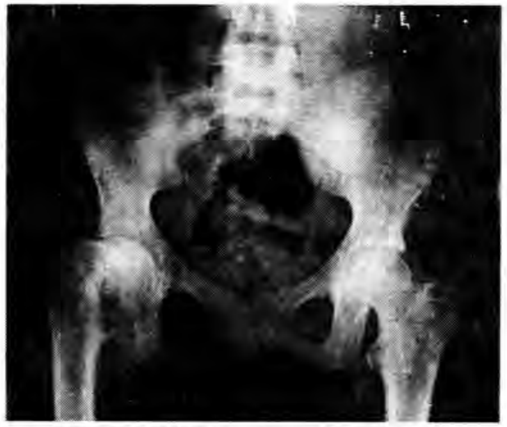


Fig. 1. Epifizioliza femurală proximală aspect preoperator

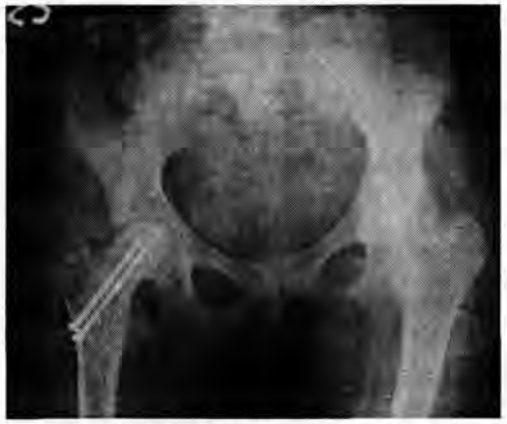


Fig. 2. Epifizioliza femurală proximală aspect postoperator

funcţional, care nu a oferit însă rezultate satisfăcătoare, motiv pentru care am optat pentru tratamentul chirurgical (fig. 1).

Operaţia Dunn s-a efectuat cu menajarea riguroasă a vascularizaţiei capului femural, prin respectarea ataşurilor capsulare şi periostice (2), astfel încât fenomenele de necroză osteo-cefalică au fost înregistrate postoperator într-un singur caz. Fixarea a fost realizată cu 2 sau 3 şuruburi trecute transcervico-capital. Postoperator, am recurs la imobilizare în aparat gipsat pelvi- pedios pentru 60 de zile, după care pacienţii au urmat un program susţinut de recuperare funcţională.

REZULTATE

Toţi pacienţii şi-au recăpătat mobilitatea şoldului afectat, cu discretă limitare a mişcărilor de rotaţie şi abducţie, fără durere sau şchiopătare la mers. Examenul radiologic efectuat postoperator a demonstrat poziţionarea corectă şi viabilitatea capului femural (fig. 2). Considerăm aceste rezultate superioare celor obţinute prin alte modalităţi terapeutice.

DISCUŢII

Conform concepţiei actuale, tratamentul epifiziolizei acute constă din reducerea ortopedică şi fixarea cu broşe sau şuruburi trecute transcervico-capital (1,3,4). În epifizioliza progresivă, fără deplasare sau cu deplasare sub 30%, se practică osteosinteza cu broşe sau şuruburi *in situ*. În deplasările de peste 60% se indică reducerea ortopedică urmată de stabilizarea cu broşe sau şuruburi (1,3,4). În cazurile vechi este preferat tratamentul chirurgical al afecţiunii ; unii autori recomandă reducerea ortopedică şi fixarea transcervico-capitală, care pot duce însă la rezultate dezastruoase. În tratamentul chirurgical al epifiziolizei superioare a femurului concură 3 tehnici (1,3) :

- osteotomia femurală proximală, cu dificultăţi legate de *planning*-ul preoperator şi respectarea unghiurilor secţiunii osoase ;
- osteotomia colului femural (Compere), asociată cu un procent mare de necroze ;
- reducerea sângerândă (procedeul Dunn), care realizează relaxarea fără necrozarea capului femural şi recuperarea mobilităţii şoldului (2).

Dacă în cazurile de EFP recente, cu sau fără deplasare, tratamentul ortopedic şi broşajul sau înşurubarea cervico-capitală oferă rezultate foarte bune, în formele vechi, fixate, diversele modalităţi terapeutice dau rezultate variabile. Cazurile rămase ca atare şi supuse tratamentului de recuperare funcţională prezintă o limitare importantă a mişcărilor de la nivelul şoldului afectat. Cazurile la care se practică ruperea calusului şi reducerea ortopedică urmată de broşaj se soldează cu necroze cefalice şi deficit funcţional. În cazurile tratate prin osteotomii femurale superioare nu se reuşeşte întotdeauna reorientarea corectă a capului şi colului femural, producîndu-se defecte anatomice, cu consecinţele respective.

Un studiu recent pe 50 de cazuri severe de epifizioliză femurală proximală tratate prin procedeul Dunn demonstrează obţinerea de rezultate bune şi foarte bune în 90% din situaţii, pe o perioadă medie de urmărire de 4, 5 ani (5). Complicaţii severe au apărut în numai 7 cazuri, sub formă de necroză cefalică şi condroliză. Autorii citaţi recomandă utilizarea procedeului Dunn în cazurile severe de epifizioliză.

Un alt studiu (6), în care au fost urmărite pe o perioadă de 10 ani un număr de 48 de cazuri de EFP tratate prin procedeul Dunn, arată rezultate bune în 22 de cazuri, moderate în 16 cazuri şi proaste în 10 cazuri. Autorii constată de asemenea o rată redusă a complicaţiilor (necroză cefalică în 7 cazuri, condroliză în 8 cazuri) şi subliniază avantajul oferit de procedeul Dunn, în urma căruia în 60% dintre şoldurile afectate lipsesc modificările degenerative. Acestea apar totuşi într- o formă moderată în 19% din cazuri. Autorii propun analiza individuală a unghiului de alunecare a epifizei femurale şi restaurarea strictă a anatomiei la nivel subcapital femural drept condiţii ale unui tratament chirurgical corect şi eficient.

Unele studii din literatură, favorabile utilizării procedeului Dunn, au subliniat şi efectul favorabil al acestei tehnici asupra biomecanicii şoldului, cu determinarea unor valori scăzute de stress mecanic la nivelul de contact dintre capul femural şi cavitatea cotiloidiană (7) în raport cu alte tipuri de procedee chirurgicale.

Operaţia Compere a căzut actualmente în desuetudine, ea producînd numeroase necroze ischemice capitale femurale. Operaţia Dunn asigură recîştigarea anatomiei corecte şi reluarea mobilităţii şoldului, cu mişcări mai ample decît cele obâinute prin alte procedee terapeutice, fără durere sau şchiopătare postoperatorie, aspecte evidente şi la pacienţii din studiul nostru.

CONCLUZII

Pe baza rezultatelor obtinute, considerăm că operaţia Dunn reprezintă metoda de elecţie pentru tratamentul epifiziolizelor femurale proximale vechi, care altfel ar reprezenta stări invalidante. Pentru obţinerea unor rezultate favorabile, se impun respectarea atentă a tehnicii chirurgicale, cu menajarea vascularizaţiei capului femural, şi efectuarea unui tratament susţinut de recuperare funcţională postoperatorie.

BIBLIOGRAFIE

1. Proca E. (sub red.) *Patologie chirurgicală*. vol. III. Bucureşti : Ed. Medicală, 1988, 618.
2. Dunn DM, Ange JC. Replacement of the femoral head by open operation in severe adolescent slipping of the upper femoral epiphysis. *J Bone J Surg* 1978, 360- 394.
3. Morrisy RT. *Lovell and Winter' s Pediatric Orthopedics*. 4th edition. Vol. II. Philadelphia : Lipincott Raven Publishers.
4. Benson MKD. *Children' s Orthopedics*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1994.
5. Fron D, Forgues D, Mayrargue E, Halimi P, Herbaux B. Follow-up study of severe slipped capital femoral epiphysis treated with Dunn's osteotomy. *J Pediatr Orthop* 2000, 20 (3) : 320-325.
6. 6. Velasco R, Schai PA, Exner GU. Slipped capital femoral epiphysis : a long-term follow-up study after open reduction of the femoral head combined with subcapital wedge resection. J Pediatr Orthop B 1998 ; 7 (1) : 43-52.
7. Zupanc O, Antolic V, Iglic A, Jaklic A, Kralj-Iglic V, Stare J, Vengust R. The assessment of contact stress in the hip joint after operative treatment for severe slipped capital femoral epiphysis, Int Orthop 2001 ; 25 (1) : 9-12 .

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL HISTOPATOLOGIC ŞI PROGNOSTICUL NEUROBLASTOAMELOR

Doina Mihăilă[1], **G. Aprodu**[2], **Cătălina Ionescu**[1], **Ingrith Miron**[3],
Elena Maxim[1], **P. Plămădeală**[4]
Spitalul Clinic de Urgenţă pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi
1 Laboratorul de Anatomie Patologicî
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Disciplina de Chirurgie infantilă
3 Clinica a IV-a Pediatrie
Facultatea de Medicină Stomatologică
4 Disciplina de Morfopatologie

LIMITS IN NEUROBLASTOMA'S HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS AND PROGNOSIS (Abstract): Neuroblastoma is the most common nonhematopoietic solid tumor of childhood and has been intensively studied for at least 4 decades. Despite this, few predictive histopathologic clues to its behavior exist. Ages, anatomic sites of occurrence, histopathology of the tumor and clinical stage have traditionally been the only reliable prognostic factors in this disease. In the present study we analyzed these prognostic factors in 72 neuroblastic tumors and our histopathological possibilities of diagnosis. **Key words**: NEUROBLASTOMA, HISTOPATHOLOGY, PROGNOSIS, CHILDREN

Neuroblastomul este a patra malignitate ca frecvenţă, în copilărie, după leucemii, tumori ale sistemului nervos central şi limfoame (1). Este cea mai comună tumoră solidă extracraniană la copil, reprezentând 8-10% din toate cancerele copilului (2) şi cea mai frecventă tumoră diagnosticată la sugar. Circa 500 cazuri noi sunt diagnosticate în fiecare an în Statele Unite (3).

Această boală reprezintă singură 15% din decesele copiilor cu cancer, deşi supravieţuirea la 5 ani a crescut de la 25%, în anii 1960, la circa 60%, în anii 1980 (4).

În copilărie, neuroblastomul provine din medulara suprarenalei în 60% din cazuri, 20% din lanţul simpatic paravertebral, frecvent mediastinal posterior. Localizări mai rare s-au citat în pelvis, regiunea gâtului, creier, membre, ocular.

Stratificarea pacienţilor pe grupe de risc se realizează în funcţie de diverşi parametri clinici, biologici, imagistici, histopatologici şi citogenetici: vârsta la debutul bolii, stadiul sau gradul de extensie al tumorii, aspectul microscopic (5), markeri biochimici (catecolaminele serice şi urinare, LDH), markeri moleculari şi citogenetici cum ar fi ploidia celulelor tumorale (6), deleţia braţului scurt distal al cromozomului 1 (7) şi amplificarea oncogenei N-*myc* (8).

Plecând de la realitatea că neuroblastomul este o malignitate frecventă şi în cazuistica noastră şi de la faptul că nu deţinem posibilităţile de diagnostic imunohistochimic şi tehnici mai sofisticate de biologie moleculară pentru o încadrare cât mai exactă a acestei tumori, considerăm oportună analiza condiţiilor actuale de diagnostic a neuroblastomului la copil numai pe baza examenului anatomo-patologic, datelor anamnestice, clinice, imagistice şi biologice.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au luat în studiu 72 cazuri de tumori ale sistemului nervos vegetativ (familia neuroblastoamelor), diagnosticate la Spitalul de Copii Iaşi în perioada 1971-1998.

Cazurile au fost analizate din punct de vedere al tabloului clinic, vârsta, sex, localizarea tumorii, biologic (LDH, catecolaminele urinare), imagistic, macroscopic şi microscopic. S-au prelevat până la 40 fragmente dintr-o singură tumoră, în funcţie de dimensiunile acesteia. În majoritatea tumorilor s-au executat amprente pe secţiuni proaspete şi colorate cu Giemsa. Prelucrarea pieselor s-a efectuat la parafină, iar în câteva cazuri s-a practicat şi examenul extemporaneu cu prelucrare la gheaţă. Fragmentele obţinute prin secţionare la microtomul de parafină (3-5 μ grosime) au fost colorate cu hematoxilină-eozină, acid periodic Shiff (PAS), tricromic.

REZULTATE

Diagnosticul clinic de neuroblastom a fost suspectat în 51 din cazurile cu tumori ale mediastinului posterior şi retroperitoneale (70%). În aceste cazuri, un rol deosebit l-a jucat corelarea prezenţei tumorii cu creşterea urinară a metaboliţilor catecolaminelor (acidul vanil-mandelic şi acidul homo-vanilic,) evidenţiată în 29 din cazurile noastre (40%). Această corelare clinico-biologică este importantă nu doar în diagnosticul bolii, dar mai ales în stabilirea prognosticului, deoarece se asociază frecvent cu un prognostic grav.

Pacienţii au fost analizaţi pe 4 grupe de vârstă (tab. I) şi se poate observa că peste 50% din cazuri au vârsta sub 5 ani. Repartiţia pe sexe a fost aproximativ egală: 37 cazuri sex feminin şi 35 masculin (52,94%, respectiv 47,06%).

Localizarea tumorii primare a predominat în suprarenală: 43 cazuri (fig. 1); alte localizări au fost: retroperitoneal 17 cazuri, mediastinul posterior 11 cazuri şi regiunea celiacă a lui Luska 1 caz. Examenele imagistice efectuate în aceste cazuri s-au referit la radiografia simplă (fig. 2), care a evidenţiat calcificări intra-tumorale în 33 cazuri, urografia intravenoasă, foarte utilă în diagnosticul diferenţial de nefroblastom, ecografia, care a demonstrat caracterul solid al tumorii şi, doar în câteva cazuri, s-au practicat computer tomografie (7 cazuri) şi scintigrafia (4 cazuri). Aspectele macroscopice ale tumorii au fost descrise detaliat deoarece reprezintă un criteriu important de orientare a diagnosticului. Dimensiunile şi greutatea tumorii au variat

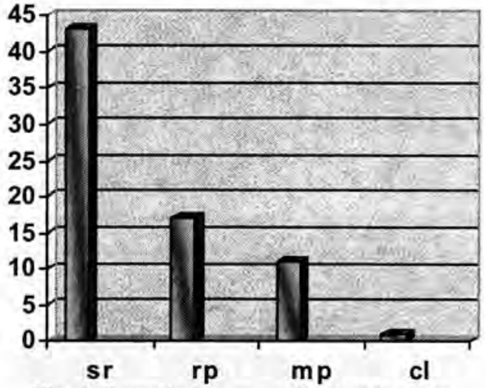


Fig. 1. Localizarea tumorii primare. sr = suprarenala, rp = retroperitoneal, mp = mediastin posterior, cl = zona celiacă a lui Luska.

TABELUL I

Repartiţia pacienţilor pe grupe de vârstă

Vârsta	Număr pacienţi	Procent (%)
< 1 an	17	23,53
1-5 ani	26	47
5-10 ani	13	11,76
>10 ani	16	17,64

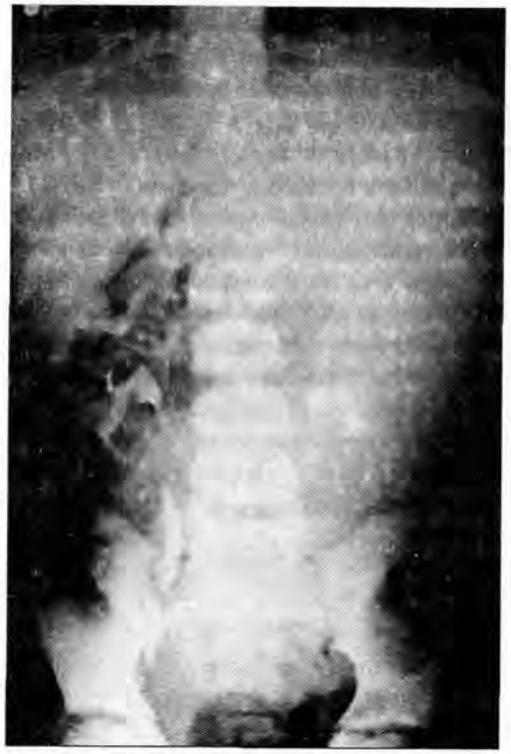


Fig. 2. Imagine radiografică - neuroblastom suprarenala dreaptă

de la noduli de câţiva centimetri până la tumori mari, în greutate de 850 gr. În 28 cazuri tumora era încapsulată, ruperea tumorii intra-operator a fost precizată de chirurg la trimiterea piesei la laboratorul de anatomie patologică (5 cazuri). Pe secţiune neuroblastomul s-a prezentat ca o tumoră moale, gălbuie, cu arii întinse de necroză şi hemoragie, uneori cu palparea depozitelor de calciu (fig. 3). Zonele mature de ganglioneurom apăreau albicioase, mai consistente şi cu desen fasciculat, uneori foarte evident.

Diagnosticul microscopic a fost relativ uşor în formele în care existau grade diferite de diferenţiere neuronală (parţială în ganglioneuroblastom şi totală în ganglioneurom). Neuroblastomul nediferenţiat (fig. 4) fiind compus din celule mici, primitive, cu nucleu închis la culoare, citoplasmă puţină şi margini celulare slab definite. Deoarece celulele tumorale cresc în mase solide este foarte greu să fie diferenţiate morfologic de alte tumori cu „celule mici, rotunde, albastre". În acest caz, se impun studii imunohistochimice de diferenţiere a celulelor tumorale.

În formele de neuroblastom cu tendinţa la diferenţiere, celulele tumorale erau aranjate în rozetă (pseudo-rozetele Homer-Wright) cu centrul format din extensiile fibrilare ale celulelor; acest aspect a fost întâlnit în 51 din cazuri (70%), iar în alte cazuri exista o diferenţiere moderată spre neuroblaste a celulelor tumorale într-o stromă cu aspect fibrilar, amintind de prelungirile nervoase (fig. 5 şi 6).

Pentru clasificarea tumorilor din familia neuroblastoamelor am utilizat clasificarea lui Joshi (tab. II).

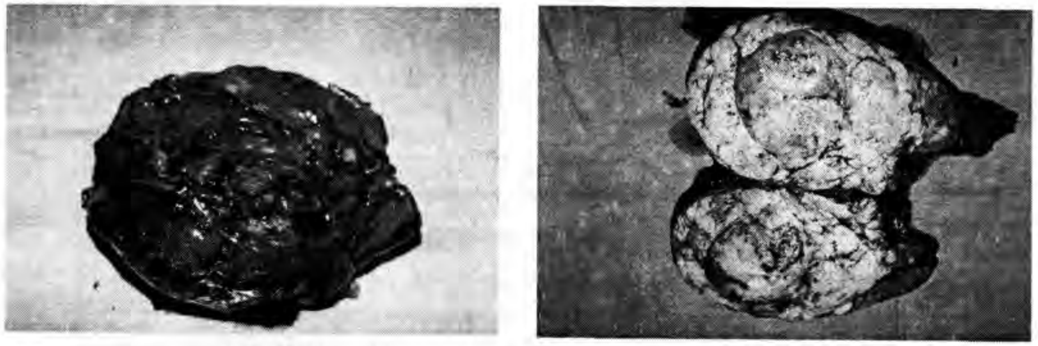


Fig. 3. Neuroblastom, aspect macroscopic şi pe secţiune

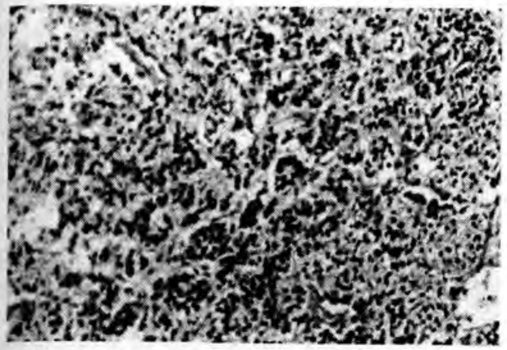


Fig. 4. Neuroblastom, aspect microscopic - celule slab diferenţiate, celule mici, nediferenţiate (HEX100)

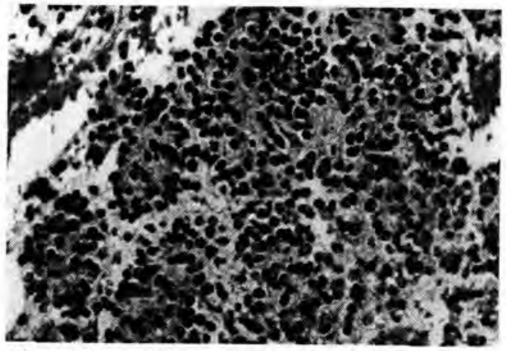


Fig. 5. Neuroblastom, aspecte microscopice de rozete Homer-Wright (HEX200)

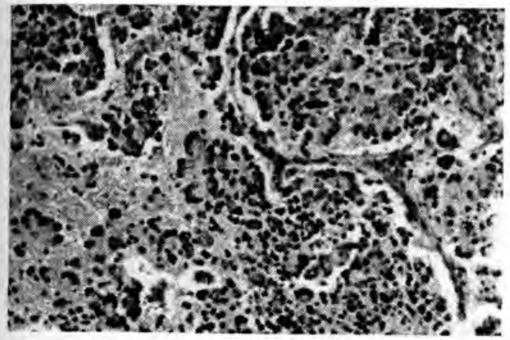


Fig. 6. Neuroblastom, aspecte microscopice de celule neuronale slab diferentiate si prelungiri fibrilare (HEX100)

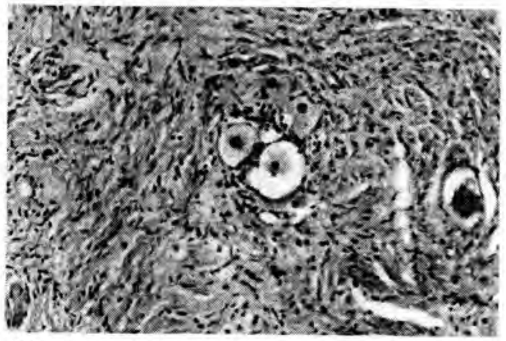


Fig. 7. Ganglioneurom, aspect microscopic de celule nervoase diferenţiate şi stromă fibroasă (HEX200)

TABELUL II

Clasificarea neuroblastoamelor (după Joshi)

Neuroblastom	- Nediferenţiat: 0 celule ganglionare
	- Slab diferenţiat: < 5% celule ganglionare
	- Diferenţiat: > 5% celule ganglionare.
Ganglio-neuroblastom	.Nodular - vizibil şi macroscopic
	.Mixt - cuiburi de neuroblaste doar microscopic
	.De limită - rare neuroblaste
Ganglioneurom	Elemente mature: fibre şi celule ganglionare

Din cele 72 cazuri, 13 au fost ganglioneuroame (fig. 7), 15 ganglioneuroblastoame şi 44 neuroblastoame. Evoluţia a fost net mai favorabilă în primele 2 categorii.

Prezenţa calcificărilor şi rata mitozelor a permis încadrarea pacienţilor în 2 grupe histologice: histologie favorabilă 45 pacienţi şi histologie nefavorabilă 27 pacienţi. Stroma fibrilară cu depozite de calciu s-a evidenţiat în 29 cazuri (40%) (fig. 8), iar ariile de hemoragie în toate cazurile cu histologie nefavorabilă (fig. 9).

A) *Histologie favorabilă* când rata mitotică a fost redusă (sub 10mitoze/10 câmpuri la obiectiv mare) şi calcificări intra-tumorale indiferent de vârsta pacientului şi cazurile cu rare calcificări, dar cu vârsta sub 1 an.

B) *Histologie nefavorabilă* când numărul de mitoze a fost redus şi rare calcificări

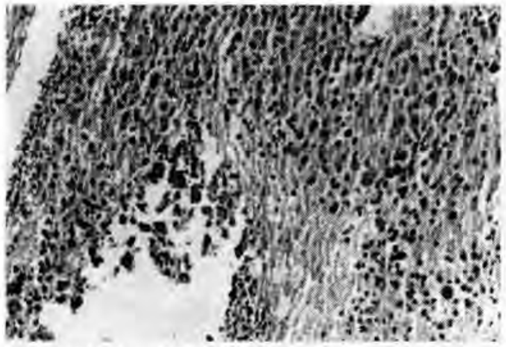


Fig. 8. Neuroblastom, aspect microscopic de calcificări într-o arie nediferenţiată (HEX200)

la pacienţii peste 1 an şi cazurile cu mitoze frecvente (peste 10/10 câmpuri obiectiv mare), fără calcificări indiferent de vârsta pacientului.

Gradul de extensie al bolii s-a bazat pe examenul fizic, date imagistice şi examenul măduvei osoase. Stadializarea tumorilor s-a realizat după Evans (9):

I. Tumora localizată la nivelul organelor de origine, total rezecabile. În această categorie s-au încadrat doar cele 13 cazuri de ganglioneuroame (18%).

II. Tumora se extinde în jurul organelor de origine fără să depăşească linia mediană. Ganglionii regionali pot fi implicaţi. Am avut 15 cazuri cu histologie de ganglioneuroblastoame (20,8%).

III. Tumora se extinde şi la ţesutul de partea opusă liniei mediane (nu deasupra tumorii). Ganglionii limfatici invadaţi bilateral. În cazuistica noastră 20 cazuri (27,7%).

IV. Metastaze la distanţă (schelet, alte organe, ţesut conjunctiv, ganglioni la distanţă, măduva osoasă); 22 cazuri (30,8%).

IVS. Tumoră în stadiul I sau II cu metastaze la distanţă: ficat, ţesutul subcutanat, măduvă osoasă, fără evidenţierea prinderii osoase. Doar 2 cazuri (2,7%).

Astfel că diagnosticul, orientarea tratamentului precum şi aprecieri asupra prognosticului neuroblastoamelor în cazuistica noastră au fost susţinute de următoarele date:

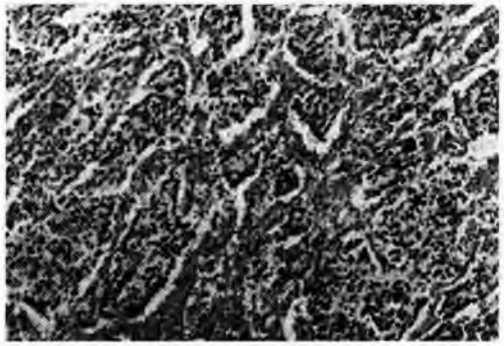


Fig. 9. Neuroblastom, imagine microscopică de hemoragie stromală şi formare de rozete (săgeată) (HEX200)

1. localizarea tumorii şi vârsta pacientului în momentul diagnosticului,
2. valoarea catecolaminelor urinare şi valoarea LDH seric,
3. prezenţa unei tumori solide cu calcificări intra-tumorale la examenele imagistice,
4. aspectul macro- şi microscopic al parenchimului tumoral,
5. stadiul bolii,
6. aprecierea răspunsului terapeutic.

Corelarea stadiului bolii cu prognosticul a demonstrat o evoluţie foarte bună în stadiul I şi o evoluţie mai bună pentru formele localizate de boală şi stadiul IVS faţă de stadiile III şi IV.

DISCUŢII

În literatură, pe lângă vârsta pacientului în momentul diagnosticului bolii, histologia tumorii şi stadiul bolii mai sunt luate în discuţie şi alte criterii extrem de utile în aprecierea prognosticului bolii şi în conduita terapeutică.

Parametrii biologici recomandaţi de Loretta Lau (10), alături de catecolaminele urinare, mai sunt nivelurile serice pentru enolaza neuron specifică (NSE), lactat dehidrogenaza (LDH) şi feritina. Secreţia urinară de metaboliţi ai catecolaminelor nu se corelează întotdeauna cu evoluţia bolii. Pentru urmărirea bolii reziduale se folosesc tehnici citogenetice cum ar fi expresia tirozinhidroxilazei şi a dopadecarboxilazei.

Diagnosticul imunohistochimic utilizat în neuroblastom, indiferent de gradul de diferenţiere celulară are următoarea combinaţie de markeri: vimentin, cromogranin A, sinaptofizina, enolaza neuron specifică, pozitive si CD45 (antigenul leucocitar comun), desmin, O13 (CD99 - pentru tumorile din familia Ewing), miogenin, MyoD, antigenul membranei epiteliale (EMA) care sunt toate negative.

Sunt autori (11) care au analizat activitatea angiogenică *in vivo* a neuroblastoamelor în corelaţie cu supra-exprimarea oncogenei N-*myc*. Rezultatul studiului a fost că răspunsul angiogenic evaluat macro şi microscopic este semnificativ mai mare la pacienţii cu N-*myc* amplificat în comparaţie cu pacienţii cu N-*myc* neamplificat. Se ştie că amplificarea oncogenei N-*myc* este asociată cu un curs mult mai nefavorabil al bolii şi un prognostic prost.

Ploidia celulelor tumorale (conţinutul total în ADN) este constant determinată pentru că hiperploidia are un prognostic bun la copil, în timp ce tumorile diploide, indiferent de vârstă, au un prognostic nefavorabil (6). Analiza flow-citometrică a ADN-ului este o metodă simplă semiautomată, din păcate nu este încă uzuală în practica noastră.

Deleţia braţului scurt al cromozomului 1 este cea mai caracteristică anomalie citogenetică în neuroblastoame şi a fost demonstrată în 70-80% din tumorile diploide. Tumorile cu deleţia cromozomului 1p au un prognostic prost (7).

Amplificarea oncogenei N-*myc* tinde să predomine în tumorile cu stadii avansate cu deleţia cromozomului 1 (12) şi s-a citat în literatură că tumorile cu amplificarea genei N-*myc* au avut o frecvenţă mai mare a recidivelor locale, ceea ce impune o terapie locală mai agresiva (13).

Genele receptor pentru 3 tirozinkinaza (TRKs) codifică receptorii primari pentru factorul neurotrof de creştere (NGF), factorul neurotrofinelor derivat din creier (BDNF), neurotrofina 3 (NT3). Diferenţierea şi regresia neuroblastoamelor pare să fie parţial afectată de factorii neutrofinici şi receptorii lor. Nivelul înalt al expresiei genei TRK A este asociat cu un prognosticul bun, care apare la aproape toate tumorile fără amplificarea N-*myc* (14,15).

Literatura de specialitate abundă de noi descoperiri în legătură cu diagnosticul şi tratamentul neuroblastoamelor. Astfel s-a demonstrat că analiza cantitativă a tirozin hidroxilazei ARNm în sânge şi măduva osoasă este o metodă sigură, uşor de realizat şi poate fi folosită pentru stadializare, prognostic şi monitorizarea tratamentului (16,17).

Alte discuţii se referă la angiogeneza tumorală (18). S-a demonstrat că celulele Schwann influenţează creşterea neuroblastoamelor prin secreţia factorilor care induc diferenţierea, suprimarea proliferării şi inhibarea angiogenezei. Tumorile cu multe celule Schwann în stromă au o evoluţie benignă. Studiul inhibitorilor angiogenezei ar putea deschide un nou drum în tratamentul copiilor cu neuroblastom clinic agresiv şi stromă săracă în celule Schwann.

CONCLUZII

Prin această lucrare am încercat să trecem în revistă câteva date legate de modalităţile de diagnostic şi prognostic în neuroblastom, subliniind faptul că, fiind o patologie tumorală relativ frecventă la vârsta copilăriei, un diagnostic rapid şi corect poate îmbunătăţi prognosticul bolii printr-o terapie adecvată.

Posibilităţile noastre se limitează deocamdată doar la câteva din elementele cheie de diagnostic şi prognostic prezentate: vârsta, câţiva parametri biologici şi de imagistică, histologia tumorii (în condiţiile în care tumora nu este complet nediferenţiată, când se impune diagnosticul diferenţial de alte tumori cu celule mici, rotunde, albastre) şi stadiul bolii.

Imunohistochimia, esenţială în diagnosticul neuroblastomului nediferenţiat şi tehnicile de *biologie moleculară* de evidenţiere a amplificării genei N-*myc*, expresia genei TRK A şi deleţia cromozomului 1p sunt deziderate, deocamdată, îndepărtate pentru noi, dar foarte importante în diagnosticul şi prognosticul neuroblastoamelor la copil.

BIBLIOGRAFIE

1. Ries LAG, Percy CL, Bunin GR. Introduction. In: Reis LAG, Smith MA, Gurney JG et al. editors. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute SEER Program; 1999: 1-15 NIH Publication 99-4649.
2. Brodeur GM, Castelberry RP. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG editors. *Principle's and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lipincott, 1997, 761-797.
3. Malthay KK. Neuroblastoma: clinical challenge and biologic puzzle. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 179
4. Wingo PA et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8.
5. Coldmann AJ, Fryer CJH, Elwood JM et al. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site and sex on prognosis. *Cancer* 1980; 46: 1896-1901.
6. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 581-591.
7. Hogarty MD, Winter CL, Liu X et al. No evidence for the presence of an imprinted neuroblastoma suppressor gene within chromosome sub-band 1p36.3. *Cancer Res* 2002; 62 (22): 6481-6484.
8. Perri P, Longo L, Cusano R et al. Weak linkage at 4p16 to predisposition for human neuroblastoma. *Oncogene* 2002; 21 (54): 8356-8360.
9. Evans AE, dAngio GJ, Randolph JA. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's Cancer Study Group A. *Cancer* 1971, 27: 374-378.
10. Lau L. Neuroblastoma: a single Institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical land biological prognostics factors. Pediatric Hematology and 18. *Int J Cancer* 2002; 102 (4): 351-354.
11. Ribatti D, Raffaghello L, Pastorino F et al. In vivo angiogenic activity of neuroblastoma correlates with MYCN oncogene over expression. *Oncology* 2002; 19: 79-89.
12. Combaret V, Gross N, Lasset C et al. Clinical relevance of CD44 cell-surface expression and N-myc gene amplification in a multicentric analysis of 121 pediatric neuroblastomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 25-34.
13. Castel V, Tovar JA, Costa E et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (11): 1574-1578.
14. Brodeur GN. Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastomas. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 505.
15. Treuner J et al. Neuroblastoma mass screening: the arguments for the against. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 565.
16. Trager C, Kogner P, Lindskog M, Ponthan F, Kullman A, Kagedal B. Quantitative Analysis of Tyrosine Hydroxylase mRNA for Sensitive Detection of Neuroblastoma Cells in Blood and Bone Marrow. *Clin Chem* 2003; 49 (1): 104-112.
17. Parareda A, Villaescusa JC, Sanchez de Toledo J, Gallego S. New splicing variants for human Tyrosine Hydroxylase gene with possible implications for the detection of minimal residual disease in patients with neuroblastoma. *Neurosci Lett* 2003; 336 (1): 29-32.
18. Chlenski A, Liu S, Crawford SE et al. SPARC is a key Schwannian-derived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002; 62 (24): 7357-7363.

SONOHISTEROSALPINGOGRAFIA CA METODĂ DE EVALUARE A INFERTILITĂŢII TUBARE

Ivona Lupaşcu, Simina Vegheş, Valeria Solomiţchi, Cristina David, Iuliana Boian
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a II-a Obstetrică-Ginecologie

SONOHYSTEROSALPINGOGRAPHY IN THE ASSESSMENT OF TUBAL INFERTILITY (Abstract): The assessment of the fallopian tubes patency is an important moment in the investigation for infertility. Vaginal sonographic hydrotubation was assessed in the evaluation of uterine configuration and tubal patency. In addition, technique using "agitated" saline during transvaginal sonography was evaluated. Ultrasound was more effective in detecting abnormalities of both interstitial and distal parts of the tube compared with hysterosalpingography. Sonhysterosalpingography is cheaper, may be performed in the office and also the pelvic iradiation is avoided. **Key words**: SONOHYSTEROSALPINGOGRAPHY, TUBAL INFERTILITY

Infertilitatea este o problemă frecventă care afectează 15-20% din cupluri, iar patologia tubară este cauza cea mai comună.

Pentru investigarea permeabilităţii tubare investigaţia clasică este histerosalpingografia (HSG). Deşi este minim invazivă din punct de vedere mecanic, HSG constituie o metodă scumpă şi cu un grad de risc datorită riscului alergen al substanţei de contrast şi al expunerii la raze X.

Ecografia transvaginală are un rol recunoscut în investigarea infertilităţii (aspectul endometrului, monitorizarea ovulaţiei, diagnosticul patologiei genitale asociate). Folosirea sonohisterosalpingografiei cu ser fiziologic poate constitui, în anumite cazuri, prima şi uneori, singura metodă necesară şi suficientă pentru aprecierea morfologiei şi funcţionalităţii trompei, deoarece s-a demonstrat existenţa unei similitudini cu HSG în diagnosticul anomaliilor uterine şi a patologiei tubare (1,2,3).

MATERIAL ŞI METODĂ

În cadrul unui studiu prospectiv (2001-2002) s-au comparat rezultatele sonohisterosalpingografiei (SH) comparativ cu HSG în verificarea permeabilităţii tubare în 24 de cazuri de infertilitate (21 de femei cu ambele trompe şi 3 cu trompă unică chirurgical).

Pacientelor li s-a efectuat HSG într-un serviciu radiologie şi SH într-un cabinet privat de ginecologie.

Înainte de SH, cazurile au fost explorate clinic şi paraclinic pentru excluderea patologiei genitale infecţioase sau tumorale. Protocolul a constat în examen clinic, examen bacteriologic al secreţiei din col (cultură, frotiu citobacteriologic şi antibiogramă), Listeria şi Chlamydia trachomatis (secreţia din col sau anticorpii serici), citologia colului (interpretată în sistem Bethesda) şi colposcopia. Din protocol a făcut parte şi spermograma partenerului.

Unul din cazuri a fost exclus din lotul de studiu deoarece la biopsia de col (LLETZ) s-a diagnosticat existenţa unui carcinom in situ.

Primul timp în investigaţiile imagistice pentru infertilitate l-a constituit ETV pentru depistarea unor anomalii uterine şi a existenţei unei patologii tubare (hidrosalpinx) şi ovariene.

Înainte cu 1-2 ore de practicarea manevrei, pacienta şi-a administrat un antiinflamator (Profenid cp. I p.o. sau Vioxx tb. I p.o.).

Pentru practicarea SH s-a folosit o sondă Foley 8 care s-a introdus în cavitatea uterină (CU), după dezinfecţia prealabilă a vaginului şi colului. În toate cazurile s-a folosit, pentru prehensiunea colului, pensa Pozzi. În balonaşul sondei s-a introdus 2 ml ser fiziologic.

După introducerea transductorului endovaginal, acesta a fost astfel poziţionat încât, la introducerea primilor 10 ml de ser fiziologic, examinarea uterului să se facă în incidenţă longitudinală. După evidenţierea conturului CU şi a aspectului, grosimii endometrului şi a unor eventuale aspecte anormale, examinarea a continuat în incidenţă transversală. Iniţial s-a urmărit, printr-o vizualizare de ansamblu (uterul şi fundul de sac Douglas), efectuarea dye-testului. S-a continuat injectarea de ser fiziologic, ajungându-se în unele cazuri până la 60 ml, astfel încât, dacă trompele au fost permeabile, lama de lichid din fundul de sac posterior, absentă la debutul manevrei, a devenit vizibilă.

În cazul în care trompele nu au fost permeabile, o parte din lichid a refluat şi o parte s-a localizat în trompă, aceasta destinzându-se şi devenind anecogenă. În această situaţie a fost posibil ca după mărirea imaginii, să se identifice faldurile mucoasei tubare când acestea erau păstrate.

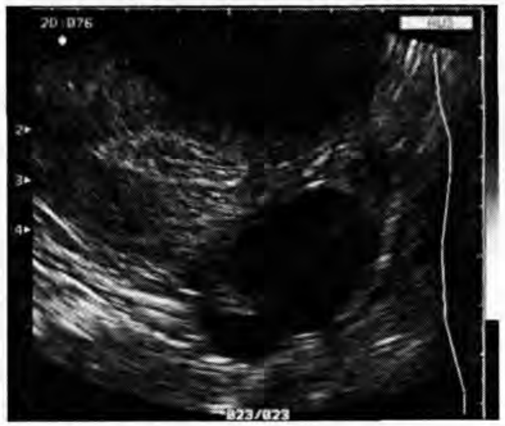


Fig. 1. SH. Dye-test negativ. După extragerea sondei uterine, se observă aspectul normal al C.U. şi trompa stângă, anecogenă, destinsă din cauza serului fiziologic

În unele cazuri a fost posibilă evidenţierea tranzitului serului fiziologic prin lumenul tubar în porţiunea interstiţială a trompei.

La ultimele 4 cazuri, SH s-a efectuat cu soluţie salină "agitată", formată din 10 ml ser fiziologic şi 10 ml aer, care s-au amestecat într-o seringă care a fost apoi agitată. Micile bule de aer care au apărut în ser au produs la ecografie efectul de mici puncte strălucitoare în soluţia injectată, aspect care a facilitat identificarea hidrosalpinxului (fig. 1).

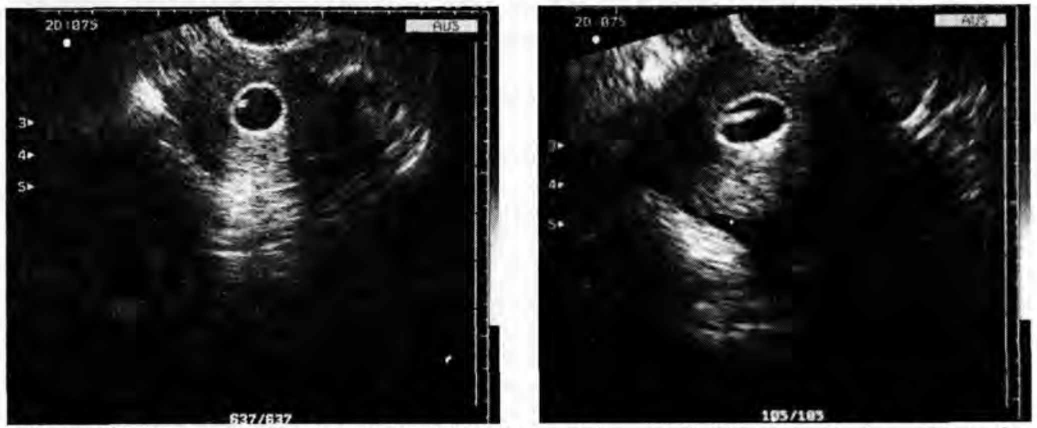


Fig. 2. SH. Dye-test pozitiv la 5 săptămâni după neosalpingostomie bilaterală. Se observă lama de lichid anecogenă care apare după injectarea a 20 ml ser fiziologic (dreapta).

HSG s-a efectuat în primele 10 zile ale ciclului următor, de către un medic radiolog cu preocupări deosebite în acest domeniu.

Într-un număr de 15 cazuri, aspectele găsite la SH şi la HSG au fost verificate la histeroscopie (8 cazuri) şi histeroscopie şi laparoscopie (7 cazuri).

În 4 din cele 7 cazuri, verificarea permeabilităţii tubare s-a repetat prin SH la 6-8 săptămâni după neosalpingostomia bilaterală efectuată celioscopic (fig. 2).

REZULTATE

Rezultatele obţinute la HSG şi SH în ce priveşte CU sunt prezentate în tabelul I.

Diferenţa între rezultatele obţinute la evidenţierea unor anomalii ale CU prin HSG şi SH (tabelul I) a fost confirmată cu ocazia efectuării histeroscopiei în favoarea SH.

Laparoscopia s-a efectuat în 15 cazuri din 24. Au fost astfel vizualizate 28 de trompe şi diagnosticul HSG a fost confirmat în 24 cazuri (tabelul II), în timp ce rezultatele obţinute prin SH au fost concordante în 27 cazuri. Obstrucţia tubară proximală (1 caz) diagnosticată prin HSG s-a infirmat la laparoscopie (tabelul II).

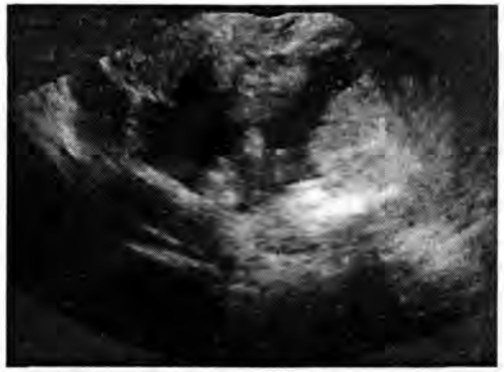


Fig. 3. SH. Dye-test pozitiv. În fundul de sac Douglas a trecut rapid o cantitate mare de ser fiziologic

DISCUŢII

Evaluarea permeabilităţii tubare poate fi considerată o explorare de primă intenţie (nivelul 1) în cazul în care pacienta are cicluri menstruale normale, partenerul are spermograma normală iar în relatările femeii se regăsesc dismenoreea şi/sau dispareunia (care sugerează endometrioza), antecedentele de maladie inflamatorie pelvină (MIP) şi/sau antecedente de chirurgie abdominală (convenţională sau laparoscopică).

Obstrucţia distală sau anomaliile mucoasei tubare (cel mai frecvent consecinţe ale infecţiei cu Chlamydia), aderenţele peritu-

TABELUL I

Rezultatele HSG şi SH în diagnosticul anomaliilor CU

HSG	Nr cazuri
uter normal	21
fibrom	3
sinechie parţială	-
uter malformat	-

SH	Nr cazuri
uter normal	18
fibrom	4
sinechie parţială	1
uter didelf	1

TABELUL II

Rezultatele HSG şi SH în evaluarea a 45 de trompe
(3 cazuri au avut trompă unică chirurgical)

HSG	Nr cazuri
Aspect normal	37
Hidrosalpinx	7
Obstrucţie tubară proximală	-

SH	Nr cazuri
Aspect normal	37
Hidrosalpinx	6
Obstrucţie tubară proximală	1

boovariene (datorate infecţiei cu Chlamidia, endometriozei sau antecedentelor de chirurgie abdomino-pelvină) există în circa 30% din cazurile de infertilitate feminină (4,5,6). După fiecare episod inflamator, riscul de obstrucţie tubară se dublează.

HSG rămâne investigaţia de rutină pentru aprecierea calităţii trompelor. Efectuarea acestei manevre implică, însă, o durată mai mare a procedurii, riscul alergiei la substanţa de contrast precum şi expunerea la radiaţii. Mai mult, nu poate fi repetată decât după cel puţin 6 luni, ceea ce limitează posibilitatea verificării după o intervenţie pentru repermeabilizarea tubară.

Vizualizarea ecografică directă a trompelor este posibilă numai în unele cazuri cum ar fi sarcina tubară, hidrosalpinx sau abcesul tuboovarian. Evaluarea trompei aparent sănătoase este dificilă deoarece lumenul este filiform şi nu există o cantitate de lichid care să constituie o interfaţă ecogenă care să permită o identificare certă (7).

De aceea, examinarea lumenului tubar în timpul injectării de ser fiziologic prin sonda intrauterină în timpul SH poate evidenţiea aspectul filiform (dacă lumenul este normal). În cazul unei trompe normale, pasajul este foarte rapid şi se constată că, treptat, în fundul de sac Douglas se adună o lamă de lichid (fig. 3).

În cazul unui hidrosalpinx vechi, aspectul poate fi dificil de interpretat, pasajul lichidului fiind îngreunat de fibroza tubară.

Cromotubaţia (dye-test) efectuată prin SH este concordantă, în cea mai mare parte a cazurilor, cu rezultatele obţinute prin laparoscopie (8).

Dacă superioritatea SH asupra HSG în ce priveşte rezultatele în diagnosticul anomaliilor CU este susţinută de toţi autorii care au studiat acest aspect, în cazul trompelor, situaţia este asemănătoare cu un uşor ascendent al SH confirmat de laparoscopie (9,10).

Rezultă că SH nu poate înlocui în toate cazurile HSG dar, datorită avantajelor enumerate anterior, poate constitui explorarea de primă intenţie în infertilitate, în anumite condiţii. Un aspect particular al SH îl constituie faptul că examinarea trebuie efectuată de un medic cu experienţă în ETV şi că este dificil, chiar în cazul cromotubaţiei pozitive bilateral, să se afirme că ambele trompe sunt perfect sănătoase. Adăugarea de substanţă de contrast la serul fiziologic sau folosirea în exclusivitate a substanţei de contrast (Echovist® Schering) pentru SH nu îmbunătăţeşte rezultatele obţinute în examinarea trompelor (11).

De aceea considerăm, în concordanţă cu părerile altor autori (12), că folosirea serului fiziologic “agitat” ar putea constitui un mediu de contrast care să îmbunătăţească vizualizarea lumenului tubar (13,14).

CONCLUZIE

SH constituie o metodă relativ ieftină şi fără risc pentru verificarea permeabilităţii tubare. Poate fi practicată în primă intenţie, în ambulator, dacă ciclurile menstruale sunt normale, partenerul are spermograma normală, există elemente evocatoare pentru MIP sau endometrioză şi antecedente chirurgicale abdomino-pelviene.

BIBLIOGRAFIE

1. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, Mackenna A, Fernandez E. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998 ; 5 (4) : 375-378.
2. Gaucherand P, Piacenza JM, Salle B, Rudigoz RC. Sonohysterography of the uterine cavity : preliminary investigations. *J Clin Ultrasound* 1995 ; 23 (6) : 339-348.

3. Mitri FF, Andronikon AD, Perpinyal S, Hofmeyr GJ, Sonnendecker EWW. A clinical comparison of sonographic hydrotubation and hysterosalpingography. Br J Obstet Gynaecol 1991 ; 98 : 1031-1036.
4. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Ford WCL, Jenkins JM. A cohort study of the prediction of Chlamydia infection causing subfertility, the value of treatment independent management and prognosis for pregnancy in 1119 women following laparoscopy. British Congress of Obstetrics and Gynaecology, Birmingham, 2001.
5. Cahill DJ, Wardle PG. Management of infertility. *BMJ* 2002 ; 325 : 28-32.
6. Forti G, Krausz C. Evaluation and Treatment of the Infertile Couple. *JC Eand M* 1998 ; 83 (12) : 4177-4188.
7. Tritsch IT, Rottem S. *Transvaginal sonography*. London : Heinemann Medical Books, 1995.
8. *** American College of Radiology. A.C.R. standard for the performance of saline infusion sonohysterosalpingography (S.I.S.) 2003.
9. Ballard RC. Reporting and surveillance of sexually transmitted diseases. In : *Guidelines on the Diagnosis and Management of Sexually Transmitted Diseases*. The South African Institute for Medical Research and the Department of Health. 1995 ; 1 : 3-4.
10. Balen FG, Allen CM, Siddle NC, Lees WR. Ultrasound contrast hysterosalpingography - evaluation as an outpatient procedure. *Br J Radiol* 1993 ; 66 : 992-999.
11. Chenia F, Hofmeyr GJ, Moodla S, Oratis P. Sonographic hydrotubation using agitated saline : a new technique for improving fallopian tube visualisation. *Br J Radiol* 1997 ; 70 : 833-836.
12. Heikkinen H, Tekay A, Voljne E et al. Transvaginal salpingosonography for the assessment of tubal potency in infertile women. *Fertil Steril* 1995 ; 64 : 293-298.
13. Johnson N, Vandekerckhove P, Watson A et al. Tubal flushing for subfertility (Cochrane Review). *Cochrane Library* 2003, Issue 3, Oxford.
14. Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on infertility. *Am J Obstet. Gynaecol* 1975; 121 : 707-713.

NOUTĂŢI

O NOUĂ FORMULARE A ITRACONAZOLULUI PRECONIZATĂ ÎN TRATAMENTUL AFECŢIUNILOR VAGINALE

Dezvoltarea medicaţiei destinată aplicării intravaginale, în special cea antimicotică, necesită în primul rând solubilizarea principiului activ, precum şi obţinerea unui timp de retenţie pe/lângă mucoasă suficient de mare pentru a se asigura o biodisponibilitate adecvată. Itraconazolul este un agent antifungic cu spectru larg, care este deja formulat pentru administrare p.o. şi intravenoasă, dar nu şi pentru administrare intravaginală. Autorii cercetării întreprinse prezintă o nouă formulare a itraconazolului, bazată pe utilizarea hidroxipropil-β-ciclodextrinei (HPβCD), macromoleculă ce are avantajul de a permite solubilizarea principiului activ, prin generarea unui sistem muco-adeziv, în prezenţa altor agenţi auxiliari. Studiile privind potenţialul iritant şi toxicitatea subcronică, pe modele experimentale *in vivo*, au indicat faptul că formularea obţinută a fost sigură, bine tolerată şi prezintă o bună retenţie în spaţiul intravaginal. În urma investigaţiilor clinice s-a constatat că aplicarea a 5g din crema cu 2% itraconazol a fost bine tolerată, itraconazolul nefiind absorbit pe cale sistemică. Studiile suplimentare efectuate pe femei au relevat faptul că respectiva formulare a fost foarte eficientă în reducerea sau eradicarea culturilor fungice, cu apariţia unui număr redus de efecte adverse. În concluzie, formularea itraconazolului sub formă de cremă 2%, destinată administrării intravaginale, reprezintă o formă dozată utilă şi eficientă în tratamentul candidozei vaginale (Francois M, Snoecks E, Putteman P et al. A mucoadhesive, cyclodextrin-based vaginal cream formulation of itraconazole. *AAPS Pharm Sci* 2003, 5 (1): E5).

Odette Rogut

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

URETROTOMIA OPTICĂ: METODĂ MODERNĂ DE TRATAMENT ÎN STRICTURILE URETRALE

V. Gheorghiu, V.D. Radu, C. Costache, R. Ştefănescu
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Urologie

INTERNAL URETHROTOMY: A MODERN METHOD IN THE THERAPY OF URETHRAL STRICTURES (Abstract): The aim of this study was to evaluate the internal urethrotomy in the treatment of urethral strictures, by the retrospective analysis of 54 cases. The patients' age ranged between 18-92. 35 patients (64.8%) had iatrogenic strictures and 10 (18.5%) had traumatic ones. 35 pacients presented with urinary infections before the procedure. Following internal urethrotomy, the medium hospital stay was 3.15 days. There were only 7 patients with postoperative fever and no death was recorded. The follow-up period was between 1-12 months with a medium of 9 months and only 2 patients required recurrent internal urethrotomy. Out of the 54 patients, 8 had reccurent urethral stricture disease and 6 of them had posttraumatic membranous urethral strictures. Optical internal urethrotomy appears to be the ideal therapeutic method of urethral strictures, because it has a low morbidity, it is safe to perform and the postoperative results are good. The hospitalization and the recovery periods are short, allowing a quick socio-professional reintegration. Most of the recurrencies occur with posttraumatic strictures. Key words: URETHRAL STRICTURE, INTERNAL URETHROTOMY

Strictura uretrală reprezintă o îngustare a lumenului uretral, congenitală sau dobândită. Stricturile uretrale dobândite sunt rezultatul infecţiilor, traumatismelor şi diferitelor manevre urologice (iatrogene) (1). În trecut, pentru tratamentul stricturilor se practicau dilataţiile uretrale, uretroplastiile şi uretrotomiile oarbe, folosind uretrotomul Maisoneuve. În 1972, Sachse a conceput un uretrotom prin ataşarea unui cuţit de uretrotomie la un cistoscop modificat, iniţiind era uretrotomiilor optice interne (2). Această metodă de tratament a căpătat o largă utilizare (3,4), fiind o metodă frecvent folosită şi în clinica noastră. Scopul studiului a fost evaluarea uretrotomiei interne în tratamentul stricturilor uretrale.

MATERIAL ŞI METODĂ

În perioada 1 ianuarie - 31 decembrie 2002 au fost diagnosticaţi în Clinica Urologică din cadrul Spitalului Clinic nr. 2 „C. I. Parhon" un număr de 90 de pacienţi, toţi de sex masculin, cu stricturi uretrale. Dintre aceştia, la 54 de pacienţi s-a practicat uretrotomie optică internă. Analiza retrospectivă a acestui lot de pacienţi s-a bazat pe studiul foilor de observaţie, al protocoalelor operatorii şi al uretrografiilor retrograde efectuate. 44 pacienţi (81,5%) au avut stricturi unice iar 10 (18,5%) au avut stricturi multiple: 4 pacienţi au avut stricturi peniene şi bulbare, 3 pacienţi au avut stricturi bulbare şi membranoase, 2 au avut stricturi multiple la nivelul uretrei peniene şi unul a avut stricturi la nivelul uretrei peniene şi prostatice.

Cauza stricturilor am stabilit-o prin anamneză, astfel: dacă pacientul a avut episoade de uretrită în antecedente, am considerat că strictura are etiologie postinflamatorie, dacă a apărut după un traumatism am considerat că strictura este traumatică, iar dacă a apărut după cateterism uretral, de obicei de lungă durată, sau după manevre endourologice, am considerat strictura ca fiind iatrogenă (5). La unii pacienţi nu s-a evidenţiat cu certitudine cauza.

Majoritatea stricturilor (45) au fost localizate la nivelul uretrei anterioare, 8 pacienţi prezentând stricturi de uretră peniană şi 37 pacienţi având stricturi de uretră bulbară. Numai în 19 cazuri strictura a fost localizată la nivelul uretrei posterioare, în 7 cazuri la nivelul uretrei prostatice şi în 12 cazuri pe uretra membranoasă. Menţionăm că am luat în considerare şi stricturile multiple, 10 pacienţi având 2 stricturi, astfel că numărul stricturilor a fost cu 10 mai mult decât numărul pacienţilor.

36 pacienţi (66,7%) au fost internaţi pentru retenţie de urină, 25 (46,3% din numărul total de cazuri) pentru retenţie incompletă de urină şi 11 (20,4%) pentru retenţie completă. Ceilalţi 18 pacienţi (33,7%) s-au internat în clinică pentru simptome obstructive subvezicale (disurie, polakiurie) sau în urma diagnosticării unor afecţiuni asociate, strictura fiind o descoperire întâmplătoare la uretroscopie. Diagnosticul pozitiv s-a bazat pe uretrografia retrogradă şi/sau uretroscopie. Uretrografia retrogradă este o metodă radiologică de diagnostic şi constă din opacifierea pe cale retrogradă a uretrei cu substanţă de contrast. Pentru efectuarea ei se introduce în uretră o sondă Nelaton sau Foley 10-12 Ch pînă la 2-3 cm îndărătul meatului, după care se clampează penisul în dreptul sondei pentru a împiedica refluarea substanţei de contrast. Radiografia este realizată în timpul injectării substanţei de contrast, bazinul şi uretra fiind orientate la 45° faţă de sursa de raze X (fig. 1). Uretroscopia este o meto-

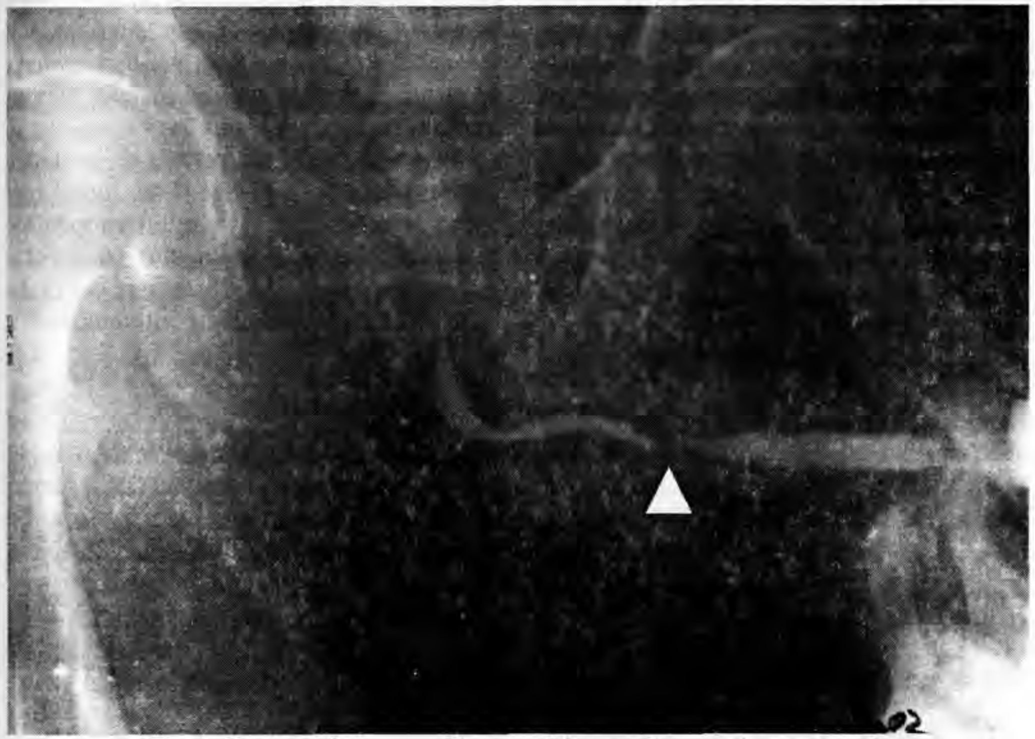


Fig. 1. Uretrografie retrogradă: stenoză iatrogenă a uretrei peno-scrotale

dă endourologică, de vizualizare directă a stricturii dar cu dezavantajul că nu le evidenţiază pe cele aflate distal.

Uretrotomia optică s-a realizat folosind uretrotomul Sachse. Acesta este un cistoscop 20 Ch modificat cu un telescop de 0°, care are ataşat un cuţit de uretrotomie şi care prezintă un orificiu la capătul distal prin care se poate trece un fir ghid (3). Uretrotomul este avansat transuretral până la nivelul stricturii după care, în majoritatea cazurilor, am trecut un fir ghid până în vezica urinară. Am practicat apoi incizia stricturii la ora 12 până în ţesut normal (se secţionează cicatricea pe întreaga sa grosime), după care am depăşit strictura şi am continuat uretrocistoscopia. La sfârşitul procedurii se montează o sondă uretrovezicală Foley ce se menţine între 5 zile şi 3 săptămâni, în funcţie de preferinţa urologului. Doar în 5 cazuri s-au practicat incizii suplimentare la orele 3 şi 9.

Asociat uretrotomiei optice, la 11 pacienţi s-au practicat şi alte intervenţii endourologice; într-un singur caz a existat o tentativă nereuşită de uretrotomie optică, necesitând într-un timp ulterior reluarea procedurii, asociat cu cistostomie şi administrarea suprapubiană de albastru de metilen cu scopul evidenţierii orificiului uretral foarte strâns. Perioada de urmărire a pacienţilor a variat între o lună şi un an, cu o medie de 9 luni.

REZULTATE

Vârsta pacienţilor a variat între 18 şi 92 ani. Repartiţia cazurilor pe decade de vârstă şi în funcţie de etiologie o redăm în tabelul I. După cum se observă, incidenţa maximă a stricturilor a fost observată în decadele 7-8 de viaţă; subliniem şi frecvenţa mare a stricturilor iatrogene.

Diagnosticul a fost corect stabilit în 33 cazuri (61,6%) prin uretrografie retrogradă şi în 21 cazuri (38,4%) prin uretroscopie.

35 pacienţi (64,8%) au avut infecţie urinară preoperator. Din cei 54 pacienţi la care s-a practicat uretrotomia optică internă, 8 pacienţi au avut stricturi uretrale recidivate. Dintre aceştia, 6 au avut stricturi posttraumatice, unul a avut strictură iatrogenă şi într-un alt caz cauza a fost incertă. Asociat cu uretrotomia optică s-a practicat în 7 cazuri electrorezecţie transuretrală pentru adenom sau cancer de prostată, în 2 cazuri litotriţie endoscopică pentru calculi vezicali, într-un caz cervicotomie pentru scleroză de col vezical şi într-un caz electrorezecţie transuretrală a unei tumori vezicale.

Perioada medie de spitalizare postoperatorie a fost de 3,15 zile. S-au înregistrat 7 cazuri cu sindroame febrile postoperator selectate din grupul pacienţilor cu infecţie urinară preoperatorie. Toate s-au remis în 1-3 zile sub tratament cu antibiotice. Nu am înregistrat nici un deces postoperator. După operaţie 13 pacienţi (24%) au purtat sonda uretrovezicală Foley mai puţin de 7 zile, 29 pacienţi (53,7%) au purtat-o între 1 şi 2 săptămâni, 7 pacienţi (14,2%) au avut sonda între 2 şi 3 săptămâni şi 5 pacienţi (9,1%) peste 3 săptămâni. În perioada de urmărire a pacienţilor (în medie 9 luni) s-au semnalat 3 recidive, dintre care 2 la acelaşi pacient. Din cei 2 pacienţi cu recidivă unul a avut strictură iatrogenă de uretră prostatică, iar celălalt a avut strictură posttraumatică de uretră membranoasă.

TABELUL I
Repartiţia cazurilor după vârstă şi etiologie

Ani	Cazuri	Postinflamatorie	Posttraumatică	Iatrogenă	Incertă
11-20	1		1		
21-30	2	1		1	
31-40	8		3	3	2
41-50	5	1	2	1	1
51-60	2			2	
61-70	16	2	3	11	
71-80	19		1	16	2
>80	1			1	
Total	54	4 (7,4%)	10 (18,5%)	35 (64,8%)	5 (9,3%)

DISCUŢII

Stricturile uretrale afectează toate grupele de vârstă. Din punct de vedere etiologic, stricturile iatrogene sunt mai frecvente în decadele 7 şi 8, datorită manevrelor endourologice şi cateterismelor uretrale necesare pentru diverse afecţiuni. În schimb stricturile posttraumatice au fost mai frecvente în decadele 3, 4 şi 5. Deşi din tabelul I reiese că 4 pacienţi cu stricturi posttraumatice au avut vârste între 61 şi 80 ani, aceştia au avut stricturi recidivate, episodul traumatic fiind în perioada activă a vieţii, după care au suferit multiple recidive ale stricturilor după uretroplastii şi uretrotomii optice. Localizarea cea mai frecventă a stricturilor a fost la nivelul uretrei membranoase, majoritatea fiind posttraumatice. Este de remarcat incidenţa redusă a stricturilor postinflamatorii, care erau mult mai frecvente până în urmă cu aproape 3 decenii (1).

Cauza cea mai frecventă ce a determinat pacienţii să solicite consultul urologic a fost retenţia de urină, semn că pacienţii s-au adresat medicului într-un stadiu relativ avansat al evoluţiei bolii.

Uretrotomia internă s-a putut practica în condiţii bune la 53 pacienţi, la un singur pacient prima tentativă fiind nereuşită şi necesitând o nouă tentativă, asociată cu cistostomia. Nu a existat nici o complicaţie sau incident intraoperator. Postoperator s-au înregistrat numai 7 sindroame febrile, dintre care 1 cu şoc septic, cu toate că preoperator au fost 35 pacienţi cu infecţii urinare. Acest rezultat bun ne demonstrează că terapia preoperatorie cu antibiotice reduce considerabil complicaţiile infecţioase postoperatorii. După operaţie, spitalizarea a fost de scurtă durată (3,15 zile în medie), evoluţia postoperatorie fiind rapid favorabilă la 53 pacienţi, un singur pacient fiind spitalizat 7 zile după operaţie din cauza şocului septic ce a necesitat, asociat antibioterapiei, măsuri de terapie intensivă. De asemenea, am inclus aici şi pacienţii care au suferit intervenţii endourologice asociate (electrorezecţii transuretrale), cu o evoluţie postoperatorie mai lungă comparativ cu uretrotomia optică – unic procedeu. După operaţie, la 42 de pacienţi (77,7%) sonda uretrală Foley s-a menţinut 5-14 zile. La restul de 12 pacienţi (23,3%), acest interval a fost depăşit, ajungând uneori (2 cazuri) până la 30 de zile.

Din cei 54 pacienţi operaţi, 8 pacienţi (14,8%) au mai suferit intervenţii chirurgicale pentru stricturi uretrale (uretroplastii şi/sau uretrotomii optice) cu peste 1 an în urmă. În intervalul de timp în care pacienţii au fost urmăriţi postoperator (în medie 9 luni), 2 (3,7%) au prezentat recidiva stricturii la 1 lună, iar unul a recidivat din nou la 2 luni de la a 2-a uretrotomie optică. Acest rezultat îl considerăm bun (92,3% din pacienţi cu absenţa recidivei la 9 luni). Cele mai frecvente recidive le-am observat la pacienţii cu stricturi posttraumatice, 75% din pacienţii cu stricturi recidivate operaţi în anul 2002 încadrându-se în această grupă.

CONCLUZII

Uretrotomia optică internă se poate practica la toate vârstele, indiferent de etiologia stricturii. Este o metodă sigură, cu morbiditate mică şi o evoluţie postoperatorie rapid favorabilă, fapt ce asigură o spitalizare de scurtă durată şi o rapidă reinserţie socioprofesională a pacienţilor. Rezultatele postoperatorii sunt bune, rata recidivelor fiind redusă, mai ales în primele luni de la operaţie, dar şi pe termen mai lung. Procentele cele mai mari de recidivă apar în stricturile posttraumatice. Uretrotomia optică permite asocierea altor proceduri endourologice fără să existe o creştere a morbidităţii sau o scădere a ratei de succes postoperator.

BIBLIOGRAFIE

1. Calomfirescu N. Stricturile uretrale. In: Sinescu I editor. *Urologie Clinică*. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1998, 327-333.
2. Calomfirescu N, Voinescu V. *Tratamentul endoscopic al stricturilor uretrale masculine*. Bucureşti: Ed. Academiei Române, 2001
3. Nesbitt JA. Techniques of Urethrotomy. In: Glenn JF editor. *Urologic Surgery*. JB Lippincott Company, 1991, 702-712.
4. De Sy WA. Considération générales et place de l'urétrotomie interne dans le traitement du rétrécissement de l'urétre. *Ann Urol* 1993; 27: 203-208.
5. LeFort M, Labat JJ, Perrouin-Verbe B. La vessie sondée. *Rev Pract* 2002; 52: 54-57.

NOUTĂŢI

MUTAŢII ÎN GENA RECEPTORULUI 4 AL MELANOCORTINEI ŞI ASPECTELE CLINICE ALE OBEZITĂŢII MONOGENICE

Deficitul receptorului 4 al melanocortinei (MC4R) însoţeşte cea mai frecventă formă a obezităţii monogenice. Leptina, hormon secretat de adipocite, reglează secreţia de proopiomelanocortină, substanţă ce se află la originea hormonului a - melanocitostimulator. Acţiunea acestui hormon pe MC4R duce la scăderea ingestiei de alimente ingerate. La subiecţii obezi, s-au identificat diverse mutaţii ale MC4R, dar nu se cunoaşte încă legătura dintre tipul de mutaţie şi spectrul clinic al obezităţii induse genetic. De aceea, într-un studiu al lui Farooqi S. şi colaboratorii s-a făcut un screening care a inclus 500 subiecţi cu obezitate severă, cu debut precoce, sub vârsta de 10 ani. Studiile genetice au urmărit tipurile de mutaţii ale MC4R după izolarea DNA limfocitar şi amplificare prin reacţia de polimerizare în lanţ. Modificările genetice au fost studiate în paralel cu descrierea fenotipică prin: antropometrie, densitometrie osoasă şi compoziţie organică şi prin dozări sangvine ale: leptinei, fracţiunilor lipidice, glucozei, insulinei, TSH, tiroxină, ACTH, factorul de creştere insulin-like, FSH, LH, estradiol, testosteron. 5,8% din pacienţii studiaţi au avut mutaţii ale MC4R, marea majoritate fiind însă heterozigoţi. Deficitul în MC4R se caracterizează şi prin creşterea densităţii osoase, creşterea asociată în lungime, hiperfagie şi hiperinsulinemie severă, dar fără deficite majore în consumul metabolic bazal. Hiperinsulinemia severă observată la aceşti subiecţi a putut fi blocată prin administrarea unui blocant a - adrenergic, sugerând un mecanism central de influenţare a pancreasului de către melanocortină, pe cale simpatică. Hiperinsulinemia severă poate explica parţial şi creşterea exagerată în înălţime. Dezvoltarea pubertară şi sexuală a fost găsită normală, la fel axul hormonal tiroidian, astfel încât cele mai importante modificări asociate mutaţiilor MC4R sunt creşterea masei adipoase, hiperinsulinismul şi schimbarea comportamentului alimentar. (Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348 (12): 1085-1095)

Corina Dima-Cozma

HEMORAGIA DIGESTIVĂ SUPERIOARĂ CONSIDERAŢII FIZIOPATOLOGICE ŞI IMPLICAŢII TERAPEUTICE

I. Costea, M.R. Diaconescu, R. Terinte, M. Glod, R. Chiriac, V. Bulimar
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Clinica a IV-a Chirurgie

UPPER DIGESTIVE HAEMORRHAGE. PHYSIOPATHOLOGICAL AND THERAPEUTICAL CONSIDERATIONS (Abstract): The study is based on the analysis of 158 patients admitted in the „Fourth Clinic of Surgery" with diagnosis of „Upper Digestive Haemorrhage"(U.D.H.) between 1998-2002, emphasising the importance of the physiopathological chains induced by the ulcer bleeding; 119 cases (76%) were diagnosticated with the gastro-duodenal ulcer, 20 with portal hypertension (20%), 14 subjects were with gastric carcinoma (8.8%) and 5 with misceleous ethiologies so called „rare circumstances" of U.D.H. (two patients with Idiopathic Thrombocytopenia, one case with Dieulafoy gastric ulceration and two subjects with Haemorrhagic Gastritis). All the patients were admitted in the first moment in the Intensive Care Unit where haemostasis were succesfully obtained with drog therapy adaptted to the physiopathological changes induced by bleeding, in the majority of cases with light bleeding (8 cases, 5.4%) or medium bleeding (139 patients, 87.4%); only in 9 subjects (6%) with severe haemorrhage surgery was indicated (posterior bulbar ulcer in which the surgical haemostasis was necesarry). In 88 patients (55%) surgery was performed as an elective procedure – 74 from them had haemorrhagic gastric or duodenal ulcers with a medium amount of bleeding and 14 observations for gastric carcinoma with a chronical bleeding. In most all the cases the postoperative evolution was in good terms. Two observations with severe U.D.H. due to rupture of esophageal varices occured on hepatic cirrhosis were out of therapeutical proof (1.2 % deths from all the admitted pacients with U.D.H.). **Key words**: DIGESTIVE HAEMORRHAGE, PHYSIOPATHOLOGICAL CONSIDERATION, TREATMENT

Hemoragia a reprezentat întotdeauna un test de competenţă profesională pentru medicul din orice specialitate, întrucât poate surveni la un pacient aflat în oricare din eşaloanele sau specialităţile reţelei de asistenţă medicală. Hemoragia digestivă superioară reprezintă o urgenţă medico-chirurgicală maximă care solicită medicului intervenţia imediată şi adecvată cazului şi etapei de evoluţie fiziopatologică.

MATERIAL ŞI METODĂ

Din 158 de cazuri de hemoragii digestive superioare (H.D.S.) tratate în clinica a IV-a chirurgie în intervalul 1998 - 2002, 119 de cazuri (76 %) sunt reprezentate de boala ulceroasă gastroduodenală, urmate de sindromul de hipertensiune portală (20 de cazuri , 12 %), si de 14 de cazuri (8,8 %) de cancer gastric. Celelalte 5 cazuri (3 %) reprezintă o entitate cunoscută sub numele de "cauze rare" de H.D.S.(două cazuri cu gastrită hemoragică cu etiologie neprecizată, două cazuri cu trombocitemie hemoragică idiopatică, un caz cu ulceraţie gastrică Dieulafoy).

Pacienţii cu boală ulceroasă hemoragică, au avut vârste cuprinse între 21 şi 78 de ani, prezentând o incidenţă maximă în grupa de vârstă 40-60 de ani. Dintre aceştia 27 au fost diagnosticaţi cu ulcer gastric hemoragic, 89 cu ulcer duodenal hemoragic iar 3 pacienţi au prezentat ulcer gastroduodenal tip Johnson III, însoţit de H.D.S. formă medie. Repartiţia pe sexe arată o netă predominanţă a sexului masculin (M/F = 5/1). Din studiul antecedentelor rezultă o interacţiune de mai mulţi factori care induc boala ulceroasă : fumatul (peste 80 %), obiceiuri alimentare neadecvate (40-50 %), apartenenţa la grupa sanguină O(I), consumul de alcool sau medicamente ulcerogene şi nu în ultimul rând ereditatea. Diagnosticul a fost suspectat clinic şi confirmat endoscopic şi radiologic. Examenul endoscopic, pe lângă confirmarea diagnosticului (a reprezentat explorarea de elecţie în precizarea diagnosticului), a oferit detalii preţioase în ceea ce priveşte localizarea, ulcerul gastric fiind găsit în proporţie de peste 90 % la nivelul micii curburi (pe unghi 40%, porţiunea orizontală 33 %, porţiunea verticală 23 % şi 4 % subcardial) iar ulcerul duodenal a fost localizat în 95 % din cazuri la nivelul bulbului. In seria noastră au fost înregistrate şi 3 cazuri cu localizare dublă (tip Johnson III): gastrică, antrală şi duodenală (bulbară anterioară şi posterioară). Deasemenea examenul endoscopic prin posibilitatea de a preleva biopsia a putut confirma leziunile gastrice maligne în 14 cazuri, reprezentând 8,8 % din cazurile internate cu hemoragie digestivă superioară.

REZULTATE

Toate cazurile au fost tratate preoperator în secţia de terapie intensivă, cu intenţia de a se induce hemostaza conservator, alternativă reuşită în marea majoritate a cazurilor (8 cazuri, reprezentând 5 % cu o formă uşoară de H.D.S. şi 139 de cazuri, reprezentând 87,4 % care au prezentat o formă medie de H.D.S.) ; doar în 9 cazuri (5,6 %), diagnosticaţi cu ulcer duodenal, bulbar posterior, cu H.D.S. gravă a fost necesară intervenţia chirurgicală în urgenţă în scop hemostatic. In toate cazurile s-a aplicat un tratament care a vizat inducerea hemostazei (calciu gluconic, vitamina K, etamsilat disodic, adrenostazin, etc.) iar în 98 (62 %) de cazuri care la examenul endoscopic practicat în urgenţă prezentau o hemoragie activă în momentul examinării s-au utilizat tehnici de hemostază endoscopică care a permis într-un număr de 87 (55 %) de cazuri obţinerea hemostazei.Din protocolul terapeutic nu a lipsit aspiraţia nazogastrică, refrigeraţia locală, reechilibrarea volemică şi hidroelectrolitică, medicaţia antiulceroasă (omeprazol, pantoprazol), agenţii antifibrinolitici, somatostatină etc. în funcţie de cauzele hemoragiei, modificările fiziopatiologice ale fiecărui caz în parte, precum şi monitorizarea funcţiilor vitale ; transfuzia de sânge a fost practicată în 63 de cazuri (39 %), selecţionate după gravitatea hemoragiei şi a anemiei secundare. Tratamentul chirurgical de care au beneficiat 67 de pacienţi (42,4 %), 53 (33,5 %) cu ulcer gastric sau duodenal hemoragic, formă medie (44 de cazuri, 28 %) sau formă gravă (9 cazuri, 5,6 %, la care nu s-a putut obţine hemostaza prin mijloace conservatorii) şi 14 pacienţi (8,8 %) diagnosticaţi cu cancer gastric cu H.D.S. trenantă; la cei 44 de pacienţi (28 %) cu H.D.S. formă medie la care hemostaza indusă medicamentos a permis o pregătire preoperatorie adecvată, operaţia a constat în vagotomie tronculară bilaterală subdiafragmatică asociată cu bulboantrectomie în 23 de cazuri (14,5 %) cu ulcer duodenal hemoragic iar în 21 de cazuri (13,2 %) diagnosticate cu ulcer gastric hemoragic s-a practicat o rezecţie gastrică largă asociată cu restabilirea continuităţii digestive prin gastroduodenoanastomoză tip Pean-Bilroth I; cei 14 pacienţi (8,8 %) diagnosticaţi cu cancer gastric au beneficiat de gastrectomie subtotală cu gastrojejunoanastomoză tip Hofmeister-Finsterer, ablaţia ganglionilor tributari stomacului şi omentectomie ; în 9 (5,6 %) cazuri (ulcer duodenal, bulbar posterior cu H.D.S. formă gravă) a fost necesară intervenţia chirurgicală în urgenţă (sutura hemostatică a ulcerului care prezenta o fistulă arterială, urmată de vagotomie tronculară bilaterală subdiafragmatică asociată cu o piloroplastie Heinecke-Mikulicz, sau Starr-Judd) ; 2 cazuri (1,2 %) cu hemoragie digestivă superioară cataclismică prin varice esofagiene rupte, la două paciente (57, respectiv 63 de ani) cu ciroză hepatică decompensată parenchimatos şi vascular, s-au dovedit a fi deasupra resurselor terapeutice (mortalitate 1,2 % din toate cazurile cu H.D.S.internate). In toate celelalte 156 de cazuri evoluţia (incluzând şi evoluţia postoperatorie imediată a celor 67 de pacienţi operaţi), apreciată prin examen clinic, biologic, endoscopic şi inconstant, radiologic a fost în general simplă, obţinându-se hemostaza stabilă.

COMENTARII

Există trei parametri principali care permit aprecierea gravităţii unei hemoragii: cantitatea de sânge pierdută, timpul în care s-a produs pierderea de sânge şi rezerva funcţională cardio-circulatorie şi respiratorie a pacientului. O hemoragie mică (8 cazuri, reprezentând 5 % în statistica noastră) este în general bine tolerată, semnele generale fiind minime, nesemnificative. Pierderile rapide semnificative, de 10 % - 30 % din volumul sanguin circulant (139 de cazuri, 87,4 % în statistica noastră), induc declanşarea unor mecanisme homeostatice compensatorii care permit supravieţuirea în condiţiile unui tratament anticoagulant, dublat de utilizarea tehnicilor de hemostază endoscopică, pe lângă o terapie de reechilibrare volemică adecvată. In hemoragiile rapide mari, cu pierderi cuprinse între 30 % - 50 % (9 cazuri în seria prezentată), supravieţuirea este posibilă numai în condiţiile unui tratament medico-chirurgical adecvat, instituit în urgenţă care să oprească sângerarea şi să refacă rapid volumul circulant şi capacitatea de transport a oxigenului (1). Hemoragiile cataclismice (2 cazuri, reprezentând 1,2 % în statistica noastră), cu pierderi rapide de peste 50 % din fluidul circulant, induc prăbuşirea tensiunii arteriale, urmată de stop cardio-respirator. Dacă hemoragia este lentă (se desfăşoară în săptămâni sau luni de zile) organismul poate supravieţui şi la pierderi volemice de peste 60 % din volumul circulant întrucât permit o intervenţie eficientă a mecanismelor compensatorii (2). Hemoragia induce declanşarea mecanismelor homeostatice, nervoase şi umorale care menţin perfuzia organelor vitale (prin "centralizarea" circulaţiei) şi pemit refacerea volumului circulant precum şi capacitatea de transport a oxigenului (3). La nivelul microcirculaţiei scăderea presiunii hidrostatice modifică echilibrul de schimb capilar, apa trecând din spaţiul interstiţial în cel vascular. Recuperarea pierderilor pe seama lichidului interstiţial este limitată de scăderea presiunii coloidosmotice intravasculare ; Refacerea presiunii coloidosmotice a lichidului intravascular se realizează iniţial, în primele 24 de ore, prin mobilizarea albuminelor din spaţiul interstiţial apoi, după 48 de ore, prin stimularea sintezei în special la nivelul ficatului (în săptămânile care urmează având loc şi stimularea eritropoiezei în vederea refacerii volumului eritrocitar) (4). În consecinţă, după o hemoragie medie se instalează mai întâi o hemodiluţie. Dacă hemoragia este gravă au loc leziuni la nivelul microcirculaţiei şi la nivelul membranelor celulare, leziuni ce caracterizează şocul hemoragic. Tulburările de repolarizare ale membranei celulare determină o hiperhidratare izotonă intracelulară, concomitent cu o deshidratare extracelulară (5). În hemoragiile grave, care evoluează cu şoc hemoragic, pierderile de lichid interstiţial se produc în trei direcţii: spre spaţiul intravascular, în vederea refacerii parţiale a volumului circulant pierdut, spre spaţiul intracelular, care prezintă un deficit de ATP şi spre colagen. Importanţa terapeutică a acestei triple pierderi de lichid interstiţial o reprezintă faptul că numai înlocuirea masei sanguine pierdute nu este suficientă pentru reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică a pacientului care prezintă o hemoragie gravă; trebuie avute în vedere şi pierderile spaţiului extracelular care, pe lângă apă, conţine în principal ioni de sodiu şi clor (6).

O consecinţă esenţială a hemoragiilor importante o constituie hipoxia tisulară rezultată, pe de o parte de scăderea perfuziei tisulare, iar pe de altă parte de scăderea capacităţii sângelui de a transporta oxigenul către ţesuturi. Acest deficit important de oxigenare este parţial compensat prin creşterea extracţiei tisulare de oxigen datorită deplasării spre dreapta a curbei de disociaţie a hemoglobinei, prin creşterea concentraţiei bioxidului de carbon, scăderea pH-ului datorită creşterii concentraţiei ionilor de hidrogen, la care se poate adăuga şi hipertermia. Rezultă că îmbunătăţirea transportului de oxigen către ţesuturi în scopul corectării deficitului de oxigen indus de hemoragie se poate realiza doar prin creşterea concentraţiei de hemoglobină prin transfuzie de sânge sau masă eritrocitară şi evident, asigurarea (îmbunătăţirea) circulaţiei la nivelul ţesuturilor.

O caracteristică a H.D.S. de care medicul terapeut trebuie să ţină seama o reprezintă prezenţa sângelui în tubul digestiv care pe lângă riscul inundării respiratorii din cursul hematemezelor masive, determină pe de o parte, accelerarea tranzitului iar postoperator reluarea tranzitului este anevoioasă (capricioasă) iar pe de altă parte reprezintă cauza unor importante modificări ecologice ale florei microbiene, responsabilă de creşterea producţiei de amoniac care participă, în condiţiile unei suferinţe hepatice importante, la apariţia şi dezvoltarea encefalopatiei portale (7).

CONCLUZII

Cunoaşterea mecanismelor fiziopatologice declanşate de pierderile de sânge este importantă atât din punct de vedere clinic cât şi terapeutic.

1. În hemoragiile medii şi grave înlocuirea numai a masei sanguine pierdute nu este suficientă pentru reechilibrarea volemică a pacientului; trebuie avute în vedere toate pierderile, atât din spaţiul extracelular cât şi din cel intracelular.

2. Corectarea deficitului tisular de oxigen indus de hemoragie se poate realiza doar prin creşterea concentraţiei de hemoglobină adică prin transfuzie de sânge sau masă eritrocitară.

3. Prezenţa sângelui în tubul digestiv reprezintă cauza unor importante modificări ecologice ale florei microbiene, responsabilă de creşterea producţiei de amoniac care participă, în condiţiile unei suferinţe hepatice importante, la apariţia şi dezvoltarea encefalopatiei portale.

4. Din protocolul de investigaţii a unei hemoragii digestive superioare nu trebuie să lipsească endoscopia digestivă superioară care, pe lângă precizarea diagnosticului (inclusiv confirmarea biopsică a leziunilor maligne), poate realiza şi dezideratul terapeutic, inducând hemostaza endoscopică.

5. Tratamentul medicamentos corect condus, adecvat stadiului de evoluţie fiziopatologică a hemoragiei digestive, alături de utilizarea tehnicilor de hemostază endoscopică pot induce oprirea hemoragiei în majoritatea cazurilor.

6. Tratamentul chirurgical este rezervat pacienţilor a cărei cauză a hemoragiei digestive o constituie o leziune malignă precum şi în cazurile în care hemostaza indusă prin mijloace conservatorii este nesigură sau hemoragia se repetă la intervale variabile de timp.

BIBLIOGRAFIE

1. Bronner MH, Pate MB, Cunningam JT, Marsh WH. Tratamentul cu estrogeni-progesteron în telangiectazia gastrointestinală sângerândă din insuficienţa renală cronică. *Ann Int Med* 1986; 105: 371-374.
2. Angelescu N. Infecţia chirurgicală. In: *Tratat de patologie chirurgicală*. vol I. Bucureşti: Ed. Medicală, 2001, 265-271.
3. Tinker J, Rapol WM, *Mechanisms of Haemostazis in Care of the Critically Ill Patient*. Springer-Verlag, 1992, 117-129;
4. Ettore GC, Francioso G, Garriba AP et al. Angiografia în H.D.S. de origine necunoscută. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 727-731.
5. Collins JA. Massive transfusion. Clin Haematol 1986; 5: 201-227.
6. Mogoşeanu A. Problemele tulburărilor de hemostază, *J Soc Rom Anestezie Terapie Intensivă* 1997; 4, 2: 111-124.
7. Ionescu G, Szabo I, Cardan E. *Hemoragiile digestive superioare*. Cluj-Napoca: Dacia, 1988, 27-30.

NOUTĂŢI

INHIBAREA METABOLIZĂRII FENITOINEI DE CĂTRE 5-FLUOROURACIL ŞI DOXIFLURIDINĂ

Fenitoina este metabolizată în organismul uman sub acţiunea CYP P_2C_9 (calea majoră) şi CYP P_2C_{19} (calea minoră), în timp ce la şobolani metabolizarea este realizată de CYP P_2C_6 (calea majoră) şi CYP P_2C_{11} (calea minoră). Fenitoina a fost administrată la şobolani, concomitent cu 5-fluorouracil respectiv deoxifluridină, în doză unică sau în doze repetate timp de 7 zile. Coadministrarea fenitoinei cu 5-fluorouracil sau deoxifluridină, determină reducerea p-hidroxilării fenitoinei cu 30-50% după 4 zile, deşi compuşii în cauză nu sunt inhibitori enzimatici. Administrarea în doză unică sau repetarea administrării celor doi inhibitori, nu influenţează semnificativ rata inhibiţiei. Se observă o reducere a clearance-ului total şi o reducere cu 70-75% a procentului de fenitoină eliminată la nivel renal. 5-fluorouracilul acţionează prin reducerea ARN-ului, a activităţii NADPH cât şi reductazei şi a progesteron hidroxilazei. Acţiunea inhibitorie a deoxifluridinei este mult mai mică deoarece aceasta trebuie să fie iniţial metabolizată la 5-fluorouracil (Konishi H, Yoshimoto T, Morita K, Minouchi T, Sato T, Yamaji A. Depression of phenytoin metabolic capacity by 5-fluorouracil and doxifluridine in rats. *J Pharm Pharmacol* 2003; 55: 143-149).

Cornelia Mircea

NOI PERSPECTIVE ALE ROLULUI LIMFOCITELOR IN INFECŢIA CU HIV

Teoriile actuale privind mecanismele patogene ale SIDA se centrează în primul rând pe modelele experimentale ce evidenţiază rolul patogen al activării generalizate a sistemului imunitar, abandonând modelele bazate pe distrugerea celulelor T-CD4$^+$, distrugere mediată direct de HIV. Mărirea turnover-ului celulelor T, observată la indivizii infectaţi cu HIV, denotă în primul rând o proliferare crescută a celulelor T efectoare, dotate cu memorie, fapt care sprijină conceptul conform căruia o activare imunitară cronică are un rol proeminent, dacă nu chiar predominant, în patogeneza SIDA (Silvestri G, Feinberg MB. The role of lymphocytes and conceptual paradigmes in HIV infection. *J Clin Invest* 2003, 112 (6): 821-824).

Odette Rogut

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

FRECVENŢA UTILIZĂRII ADITIVILOR ALIMENTARI ÎN CADRUL UNOR PRODUSE ALIMENTARE DE LARG CONSUM

Cristina Petrescu[1], Dorina-Alina Aslău[1], Sorina Doroftei[1], Brigitha Vlaicu[1], L.L. Indrei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Victor Babeş” Timişoara
Facultatea de Medicină
Disciplina de Igienă
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa” Iaşi
Facultatea de Medicină Stomatologică
Disciplina de Igiena Alimentaţiei

THE FOOD ADDITIVES FREQUENCY IN LARGE CONSUMED FOOD PRODUCTS (Abstract): In the effected study we wanted to reveal the richest foods in additives and the most frequent used additives. As material we used a sample formed from 100 food products investigated in a supermarket, and the method consisted in data registration of food additives written on the labels of the original packages with statistical analysis. We could not establish the food additives concentrations in foods because we have not an adequate technology. The food groups with the most additives were: meat products (8 types), soft drinks (7), hydrogenated fats and sugar products (6). The most frequent used food additives were: for meat products - support substances (63%); soft drinks - acid, flavor (100%) and preserve (88%) substances; hidrogenated fats - emulsion, flavor, color substances (100%) and for sugar products - emulsion (85%) and flavor substances (78%). In conclusion, the food additives with possible noxious effects on health are frequently incorporated in food products. **Key words**: FOOD ADDITIVES, LARGE CONSUMED FOODS

Problema îmbunătăţirii valorii nutritive şi a accentuării însuşirilor organoleptice caracteristice diverselor alimente este la fel de veche ca însăşi civilizaţia (1). Folosirea a numeroase substanţe de sinteză pentru îmbunătăţirea gustului, culorii, aromei şi consistenţei a ridicat problema efectului nociv al acestora (2). Ca urmare, toţi aditivii au fost supuşi unei examinări atente, în anul 1995 înfiinţându-se comitetul de experţi FAO/OMS pentru aditivii alimentari, care a decis redactarea Codexului Alimentarius. Aditivii alimentari utilizaţi la ora actuală, în multe cazuri depăşesc numărul aditivilor care au fost studiaţi sau avizaţi (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe un eşantion format din 100 produse alimentare urmărite la un supermarket, iar metoda a constat în înregistrarea datelor privind aditivii alimentari, înscrise de producători pe etichetelor ambalajelor originale, cu prelucrarea şi interpretarea lor statistică. Am urmărit aditivii alimentari pe grupe de alimente şi clase de aditivi. Nu am putut determina concentraţiile de aditivi alimentari în alimente, deoarece nu dispunem de o tehnologie adecvată. Scopul studiului efectuat a fost de a releva produsele alimentare cele mai bogate în aditivi şi aditivii alimentari cei mai frecvent folosiţi.

TABELUL I

Aditivii alimentari înscrişi pe eticheta ambalajelor originale ale produselor lactate (brânzeturi) urmărite pe clase, produs alimentar şi frecvenţa utilizării lor în cadrul grupei de alimente

Produsul alimentar	Clase de aditivi						
	Săruri de topire	Arome	Emulgatori	Acidifianţi	Substanţe tampon	Conservanţi	Coloranţi
Brânză topită Jambon	+	-	-	-	+	-	-
Brânză topită cu şuncă	+	+	-	+	+	-	-
Brânză topită Nice-Cow	+	-	+	-	-	+	-
Brânză topită Betty-Cow	+	-	-	-	-	-	-
Brânză topită Hochland cu şuncă	+	+	-	+	+	-	-
Brânză topită Hochland cu verdeaţă	+	+	-	+	+	-	-
Brânză topită cu smântână	+	-	-	+	+	-	-
Brânză topită cu caşcaval	+	-	-	-	+	-	-
Brânză topită felii Prezident	+	-	-	-	-	-	+
Brânză topită Sandwich (felii)	+	-	-	-	+	-	+
Brânză topită Toast (felii)	+	-	-	-	+	-	+
Brânză topită Olanda cu boia	+	-	-	-	+	-	-
Brânză topită Charlie	+	-	-	-	+	-	-
Brânză topită Apulum	+	-	-	-	-	-	-
Frecvenţa utilizării (%)	100	21	7	28	71	7	21

REZULTATE

Pentru grupa de alimente lapte şi produse lactate cel mai mare număr de aditivi alimentari (4) se găseşte în brânza topită cu şuncă şi brânza topită cu şuncă şi verdeaţă Hochland. Aditivii alimentari cel mai frecvent întâlniţi în cadrul grupei au fost sărurile de topire (100%) şi substanţele tampon (71%) (tab. I).

În cadrul grupei carne şi preparate din carne numărul cel mai mare de aditivi alimentari (8) a fost găsit în pateul de Sibiu cu ciuperci. Menţionăm faptul că în pateul de ficat tradiţional şi pateul de porc Poiana nu s-a găsit nici un aditiv alimentar. Aditivii alimentari frecvent întâlniţi au fost substanţele de suport (63%) şi stabilizatorii (45%) (tab. II).

În grăsimile vegetale hidrogenate s-a intâlnit un număr relativ crescut de aditivi alimentari (6), dar cu prezenţa acestora în aproape toate margarinele. Pe locul întâi în funcţie de frecvenţă s-au situat emulsificatorii, acidifianţii şi coloranţii (100%), iar pe locurile doi şi trei conservanţii (93%) respectiv aromele (87%) (tab. III).

TABELUL II

Aditivii alimentari înscrişi pe eticheta ambalajelor originale ale produselor din carne (pateuri) urmărite pe clase, produs alimentar şi frecvenţa utilizării lor în cadrul grupei de alimente

Produsul alimentar	Clase de aditivi								
	Emulsificatori	Coloranţi	Antioxidanţi	Potenţatori de arome	Agenţi de îngroşare	Arome	Substanţe de suport	Stabilizatori	Conservanţi
Pate dietetic	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Pate Sibiu de pui	+	+	+	+	-	+	-	+	-
Pate Bucegi de pui	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Pate Litoral	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Pate Poiana de porc	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pate de ficat Sibiu	+	+	+	+	-	+	+	+	-
Pate Sibiu cu ciuperci	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Pate din carne de pasăre	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Pate de ficat tradiţional	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pate de ficat picant	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Pate Tomis extra	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Frecvenţa utilizării (%)	36	36	36	36	9	36	63	45	9

TABELUL III

Aditivii alimentari înscrişi pe eticheta ambalajelor originale ale grăsimilor hidrogenate (margarine) urmărite pe clase, produs alimentar şi frecvenţa utilizării lor în cadrul grupei de alimente

Produsul alimentar	Clase de aditivi					
	Emulsificatori	Acidifianţi	Conservanţi	Coloranţi	Arome identic naturale	Adaos de vitamine
Margarina Delma	+	+	+	+	+	+
Margarina Holland	+	+	+	+	+	+
Margarina Wiesana	+	+	+	+	+	+
Margarina Wiema	+	+	+	+	-	+
Margarina Rama	+	+	+	+	+	+
Margarina Bunica	+	+	+	+	+	+
Margarina Finea	+	+	+	+	+	+
Margarina Linco	+	+	+	+	+	+
Margarina Fruhstuck	+	+	+	+	+	+
Margarina Remia Vital	+	+	+	+	+	+
Margarina Linco (pachet)	+	+	+	+	-	+
Margarina Adela	+	+	-	+	+	+
Margarina Matinal	+	+	+	+	+	+
Margarina Ruhm Gold (pachet)	+	+	+	+	+	+
Margarina Bunica (pachet)	+	+	+	+	+	+
Margarina Holland (pachet)	+	+	+	+	+	+
Frecvenţa utilizării (%)	100	100	93	100	87	100

În produsele zaharoase numărul aditivilor alimentari ce pot fi folosiţi este mare (11), dar într-o mare varietate de produse. Cel mai mare număr de aditivi (6) este intâlnit la batonul cu spumă şi jeleu de lămâie. Pe primul loc ca frecvenţă s-au situat emulgatorii (85%), iar pe locurile doi şi trei aromele (78%) respectiv coloranţii (25%) (tab. IV).

În cadrul grupei băuturi nealcoolice (băuturi racoritoare carbogazoase) cel mai mare număr de aditivi alimentari a fost întâlnit în sucul Olimpia (7). Pe primul loc ca frecvenţă s-au situat acidifianţii şi aromele (100%), iar pe locurile doi si trei s-au aflat conservanţii (88%) respectiv coloranţii (70%) (tab. V).

În cazul supelor concentrate numărul cel

TABELUL IV

Aditivii alimentari înscrişi pe eticheta ambalajelor originale ale produselor zaharoase (dulciuri) urmărite pe clase, produs alimentar şi frecvenţa utilizării lor în cadrul grupei de alimente

Produsul alimentar	Clase de aditivi											
	Emulgatori	Acidifianţi	Coloranţi	Arome	Corectori de aciditate	Agenţi de afânare	Substanţe de suport	Agenţi de gelificare	Conservanţi	Antioxidanţi	Agenţi de creştere	Adaos de vitamine
Ciocolata „Jucăriile mele"	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolata Laura	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Primola (lapte şi arahide)	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată fină cu vanilie	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată Bolero	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-
Ciocolată Galactic	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată Milka	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată albă Select	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată Africana	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată fină cu lapte	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Ciocolată Martinel	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Napolitane cu cremă de alune	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Napolitane Joe cu cremă de cacao	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Finetti	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Napolitane cu aromă de vanilie	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Baton cu spumă şi jeleu	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
Snack (perniţe)	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
Nuga-tel cu alune	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Croissant cu cremă de lămâie	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Napolitane Dănuţ	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
Napolitane cu cremă de vanilie	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Napolitane cu cremă de ciocolată	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
Ciocolată Primola cu căpşuni	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacon Snacks	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Nulka Wafle Capucino	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Baton Făgăraş	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Nuga cu zmeură	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Maxi - Nuga	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Frecvenţa utilizării (%)	85	14	25	78	7	21	3	21	7	7	3	3

TABELUL V

Aditivii alimentari înscrişi pe eticheta ambalajelor originale ale băuturilor nealcoolice (sucuri acidulate) urmărite pe clase, produs alimentar şi frecvenţa utilizării lor în cadrul grupei de alimente

Produsul alimentar	Tipuri de aditivi							
	Acidifianţi	Conservanţi	Coloranţi	Arome	Îndulcitori	Stabilizatori	Corectori de aciditate	Antioxidanţi
Coca-Cola	+	-	+	+	-	-	-	-
Fanta	+	+	+	+	-	+	-	-
Frutti Fresh	+	+	+	+	-	-	-	+
Adria piersici	+	+	+	+	+	-	-	-
Frutti Fresh lămâie	+	+	-	+	-	-	-	+
Rio Cherry	+	+	+	+	-	-	-	-
Leader caise	+	+	+	+	+	-	-	-
Olympia	+	+	+	+	+	+	-	+
Rio-pink grapefruit	+	+	+	+	-	+	-	-
Pepsi	+	+	+	+	+	-	-	-
American Cola	+	+	+	+	+	-	-	-
Seven-up	+	-	-	+	-	-	+	-
Schweppes	+	+	-	+	-	-	+	-
Kinley tonic	+	+	-	+	-	-	+	-
Kapsy	+	+	+	+	+	-	-	-
Sprite	+	+	-	+	-	-	+	+
Fanta (aromă de struguri)	+	+	+	+	-	-	-	-
Frecvenţa utilizării (%)	100	88	70	100	35	17	23	23

TABELUL VI

Aditivii alimentari înscrişi pe eticheta ambalajelor originale ale condimentelor, supelor, sosurilor, salatelor (supe) urmărite pe clase, produs alimentar şi frecvenţa utilizării lor în cadrul grupei de alimente

Produsul alimentar	Tipuri de aditivi						
	Potenţatori de aromă	Arome	Coloranţi	Anti Oxidanţi	Acidifianţi	Adaos de vitamine	Substanţe de suport
Supă cremă de legume şi crutoane	+	+	+	+	-	-	-
Knorr (concentrat)	+	+	+	+	+	-	+
Maggi (concentrat)	+	+	-	-	-	-	+
Supă alfabet	+	-	-	-	-	-	+
Ciorbă de legume	+	+	-	+	+	+	+
Supă cu găluşte	+	+	+	-	-	-	-
Supă cu găluşte şi carne	+	+	+	+	-	-	-
Supă cremă de pui	+	+	+	+	-	-	+
Supă de pui cu legume	+	+	+	+	+	-	+
Supă cu găluşte Maggi	+	-	-	-	+	-	+
Supă cremă cu crutoane	+	+	-	-	-	-	+
Frecvenţa utilizării (%)	100	81	54	54	36	9	72

mai mare de aditivi l-am intâlnit în ciorba de legume la plic şi cubul Knorr (6). Dintre aditivii folosiţi cel mai frecvent s-au întâlnit: potenţatorii de aromă (100%), aromele (81%) şi substanţele de suport (71%) (tab. VI).

În cazul conservelor de fructe si legume nu au fost specificaţi pe etichetă aditivii alimentari utilizaţi. Acelaşi lucru s-a constatat si în cazul conservelor de peşte.

DISCUŢII

Din punctul de vedere al efectului presupus nociv asupra stării de sănătate al conservanţilor, aromelor, potenţatorilor de arome şi sărurilor de topire a fost necesară urmărirea frecvenţei utilizării lor în cadrul grupului de alimente. Rezultatele obţinute au fost în concordanţă cu datele prezentate în literatura de specialitate (3,4). Astfel, am constatat prezenţa conservanţilor (sorbatul de potasiu - E200-203 şi benzoatul de sodiu - E211) în special în grăsimile vegetale hidrogenate (margarine) şi în băuturile nealcoolice (sucuri). Aromele şi potenţiatorii de arome (acidul glutamic şi glutamaţii - E620-625) au fost întâlnite cel mai frecvent în supe, condimente, sosuri, salate (supe), produse zaharoase (ciocolata), băuturi nealcoolice (sucuri) şi grăsimi vegetale hidrogenate (margarine). Sărurile de topire (E450 - difosfaţii, E452 - polifosfaţii) au fost întâlnite cu predilecţie în produsele lactate (brânza topită).

CONCLUZII

Alimentele cu cel mai mare număr de aditivi alimentari au fost: brânza topită cu şuncă şi verdeaţă, pateul de Sibiu cu ciuperci, majoritatea margarinelor, batonul cu spumă şi jeleu de lămâie, sucurile acidulate Olympia, Fanta, Sprite, Frutti Fresh şi Adria, ciorba de legume la plic şi Knorr (concentrat cubuleţe).

Aditivii alimentari cei mai folosiţi au fost: sărurile de topire, substanţele de suport, emulsificatorii, acidifianţii, coloranţii, aromele şi potenţatorii de arome.

Aditivii alimentari consideraţi cu potenţial presupus nociv asupra stării de sănătate, cum ar fi conservanţii (E200-203) au fost folosiţi frecvent în compoziţia margarinelor şi a sucurilor, aromele şi potenţatorii de arome (E620-625) în compoziţia supelor concentrate, ciocolatei, sucurilor acidulate şi margarinelor şi sărurile de topire (E450 şi E452) întâlnite în special în brânza topită.

BIBLIOGRAFIE

1. Segal B., Costin G, Segal R. *Metode moderne privind îmbogăţirea valorii nutritive a produselor alimentare*. Bucureşti: Ceres, 1987
2. Mănescu S. *Tratat de Igienă. Vol II.* Bucureşti: Ed. Medicală, 1984
3. Oşan A. *Chimia sanitară şi igiena alimentelor.* Târgu Mureş: 2001
4. Bănăţeanu IA. *Compendiu de Igiena alimentaţiei*. Bucureşti: Ceres, 1985

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

RELEVANŢA DIAGNOSTICULUI HISTOPATOLOGIC IN AMELOGENEZA IMPERFECTĂ

Marinela Păsăreanu[1], P. Plămădeală[2]
Universitatea de Medicina si Farmacie "Gr.T. Popa" Iasi
Facultatea de Medicină Stomatologică
1 Disciplina de Pedodonţie
2 Disciplina de Morfopatologie

RELEVANCE OF HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSTIC IN AMELOGENESIS IMPERFECTA (Abstract): The aim of the study was the determination of the correlation between the morfostructural aspects of the enamel defects and the clinical diagnostic and the nosologic kinds of these diseases. The research was made on 600 children from Iassy between 7-11 years old, who were examined in natural light. The index used for the systematization of the data was EDS. We used 21 temporary teeth and we examined these teeth on an optic microscope. The study show that there is no absolute correlation between the morfostructural aspects of the enamel defects and the clinical aspects of the lesions, and the clinical defect may not be always associate to the dysplasia from the imperfect amelogenesis. **Key words**: AMELOGENESIS IMPERFECTA, MICROSCOPY

Defectele de dezvoltare ale smalţului, în ciuda incidenţei relativ reduse în patologia orală a copilului, suscită un interes deosebit, atestat şi de publicaţiile refiritoare la subiect.

Studiile anterioare au sugerat că defectele de dezvoltare ale smalţului vizibile clinic nu pot fi întotdeauna asociate cu defectele de smalţ din cadrul amelogenezei imperfecte (1). Plecând de la datele lui Witkop şi Sauk şi apoi Winter, care descriu trei tipuri principale de amelogeneză imperfectă: hipoplazică, hipomineralizată şi hipomatură, am urmărit confirmarea sau infirmarea diagnosticului clinic cu ajutorul examenului microscopic.

În amelogeneza imperfectă este perturbată funcţia normală a ameloblastului de elaborare a proteinelor smalţului precum şi resorbţia acestora în procesul de maturare.

În această manieră se modifică cantitatea şi proporţia proteinelor smalţului din matrice cu repercusiuni asupra formării, orientării şi maturării cristalelor de smalţ (3).

MATERIAL ŞI METODĂ

Scopul studiului de faţă a fost de a determina corelaţia care există între aspectele structurale ale defectelor de dezvoltare ale smalţului şi precizarea diagnosticului clinic, urmărind identificarea tipului nosologic al afecţiunii.

Cercetarea cuprinde un număr de 600 copii, cu vârsta cronologică între 7-11 ani, 305 băieţi şi 295 fete (fig. 1), cu o concentrare a distribuţiei la vârsta de 8-9 ani (fig. 2). Şcolarii au fost examinaţi în condiţii standard, în lumină naturală, fără spălarea sau uscarea în prealabil a dinţilor. Prezenţa semnelor clinice existente de hipoplazie sau opacitate a fost sistematizată utilizând indicele DDE (Index of Developmental Defects Of Dental Enamel) (FDI-1982), care include şi scorul defectului de smalţ (EDS) ce s-

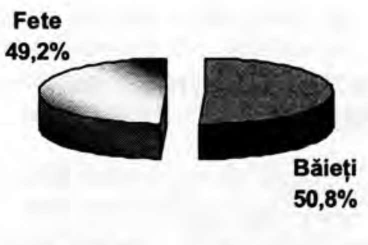


Fig. 1. Structura lotului pe sexe

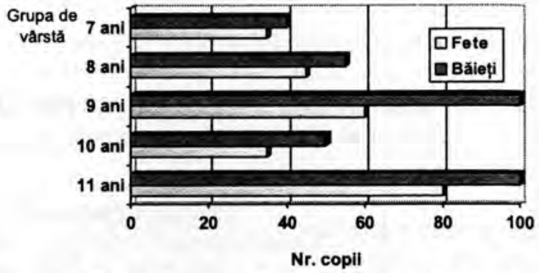


Fig. 2. Structura lotului pe grupe de vârstă

a calculat ca sumă a fiecărui tip de defect, multiplicat de numărul suprafeţelor dentare afectate şi apoi divizate din numărul total al suprafeţelor dentare cu risc pentru fiecare subiect (4).

Materialul dentar folosit în acest studiu a fost reprezentat de 21 dinţi temporari exfoliaţi fiziologic proveniţi de la copiii la care defectele de dezvoltare ale smalţului au fost diagnosticate pe cel puţin un dinte.

Bazele de date au fost create cu programul EPI INFO 6.0. În prezentarea datelor s-au folosit intervalele de încredere la pragul de semnificaţie de 95%, iar pentru testarea diferenţelor a fost utilizat testul ë^2.

Din aceşti dinţi am preparat şlifuri prin abraziune până la dimensiuni reduse de (5-6ĕ) sau au fost secţionaţi în axul longitudinal, cu multă grijă, având în vedere rezistenţa mecanică scăzută a smalţului afectat ce se detaşează foarte uşor în aceste cazuri.

Imaginile de microscopie optica au fost obţinute cu microscopul Olimpus de la Catedra de Morfopatologie a UMF "Gr.T. Popa" Iaşi.

Preparatele au fost fixate pe lame incluse in balsam de Canada si apoi examinate.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Un număr de 6 dinţi proveniţi de la copiii cu un grad mare de afectare au confirmat diagnosticul de amelogeneză imperfectă cu cele trei forme: hipoplazică, hipomineralizată şi hipomatură, care au corespuns indicelui EDS.

În toate cazurile examinate s-a observat că joncţiunea amelodentinară este rectilinie (fig. 3), iar smalţul prezintă neregularităţi pe suprafaţă (fig. 4).

Structura globulară arhaică (fig. 4), bine relevată în imaginea de detaliu (fig. 5), prezintă zone de calcificare, ceea ce ilustrează că în cursul amelogenezei a existat o cantitate redusă de matrice care însă captează în mod normal mineralele.

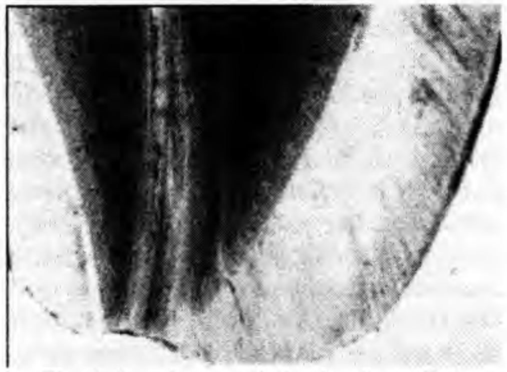


Fig. 3. Joncţiune amelodentinară rectilinie

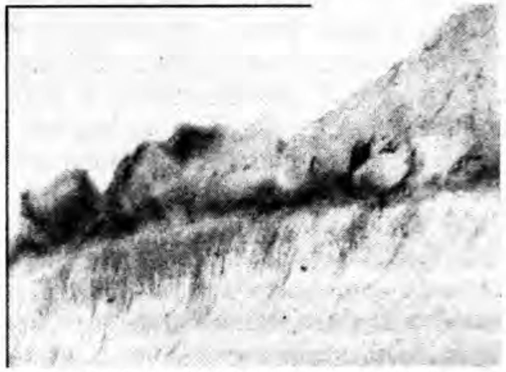


Fig. 4. Neregularităţi şi structuri globulare

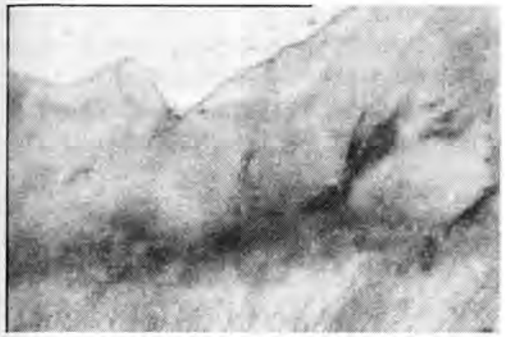


Fig. 5. Detaliu fig. 4

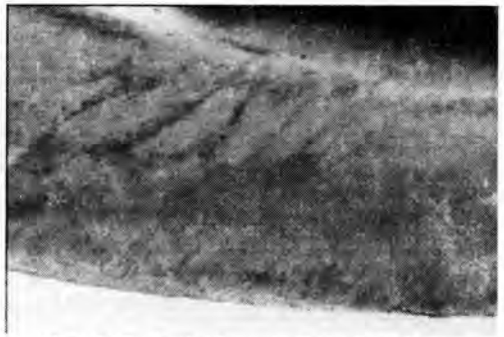


Fig. 6. Cuticula de suprafaţă mineralizată

Pe şlifurile subţiate apar prisme neregulate cu structură heterogenă, la nivelul cărora se găseşte o zonă internă, care pare a corespunde zonei mai mineralizate. Hipomineralizarea este exprimată prin striaţii transversale net limitate de prisme. Unii dinţi prezintă din loc în loc, deasupra smalţului primar, o structură particulară alcătuită din straturi suprapuse ce se pot deplasa uşor, sub forma unei structuri cuticulare mineralizate (fig. 6) asemănătoare cementului, fapt observat şi de Listgarden în cercetările sale, ea este atribuită unei degenerescenţe a epiteliului redus al smalţului şi se detaşează cu uşurinţă în timpul prelucrărilor histologice (7).

Analiza şlifurilor la microscopul optic a mai pus în evidenţă structura în fagure de miere, citată în literatura de specialitate „honeycomb-like", caracteristică în amelogeneza imperfectă forma hipomineralizată, cu depresiuni de adâncime mică, neregularităţi ale smalţului şi zone goale , uneori sub formă de canalicule (7).

A fost vizualizată şi joncţiunea smalţ-dentină, care este rectilinie, liniară, ce prezintă canalicule dentinare cu tendinţă de obturare.

Indicele EDS propus de Li şi Navira, folosit pentru analiza intensităţii defectelor de smalţ, calculează scorul smalţului deficitar pentru fiecare subiect afectat (fig. 7).

De remarcat că la vârsta de 7 ani dispersia este aproape zero şi începând cu 9 ani ea creşte pâmă la o maximă la 11 ani, ceea ce demonstrează că sunt cazuri foarte diferite la aceste vârste.

Am constat că scorul EDS (fig. 8) are o medie care variază de la 0,06 la 7 ani până la 0,3 la 11 ani. Putem afirma că acest scor are valori destul de mici ca medie pe grupe de vârstă şi aceste valori scăzute se dato-

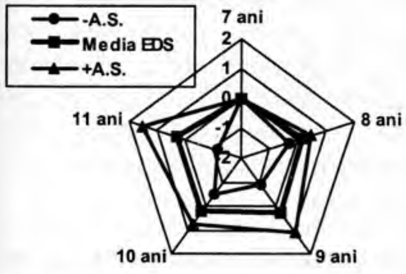


Fig. 7. Media scorului defectelor de smalţ EDS pe grupe de vârstă

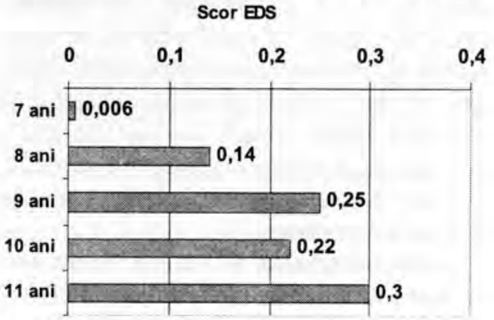
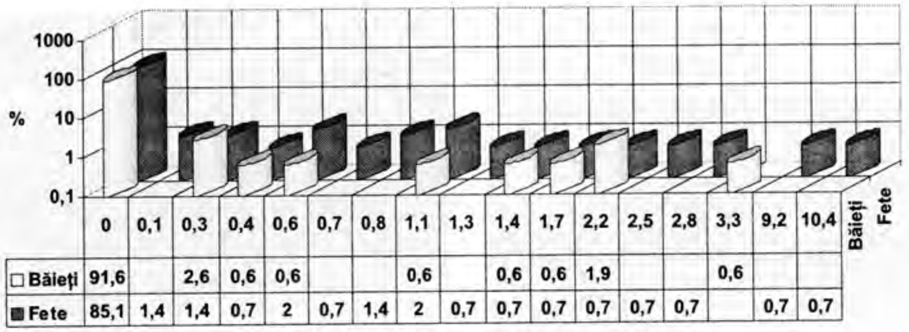


Fig. 8. Media scorului defectelor de smalţ EDS pe grupe de vârstă



	0	0,1	0,3	0,4	0,6	0,7	0,8	1,1	1,3	1,4	1,7	2,2	2,5	2,8	3,3	9,2	10,4
☐ Băieţi	91,6		2,6	0,6	0,6			0,6		0,6	0,6	1,9			0,6		
■ Fete	85,1	1,4	1,4	0,7	2	0,7	1,4	2	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7		0,7	0,7

Fig. 9. Distribuţia scorurilor dupa sexe

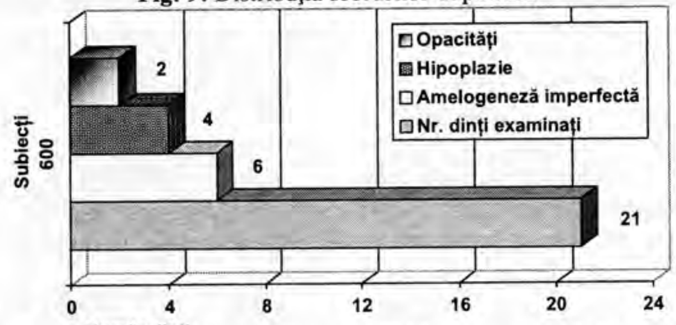


Fig. 10. Corelaţia dintre număr dinţi examinaţi SEM şi diagnosticul clinic al diplaziilor

rează prevalenţei scăzute a displaziei în populaţia infantilă studiată de noi.

Dacă cercetăm distribuţia scorurilor după sex (fig. 9) se observă că plaja pe care variază valorile se întinde de la 0 la 10,4 la băieţi întâlnim două maxime de frecvenţă pentru valoarea scorului de 0,3 (2,6%) şi pentru 2,2 (1,9%). De remarcat că 91,6% băieţi au scorul EDS egal cu 0 şi numai 85,1% fete au scorul EDS egal cu 0.

Restul dinţilor examinaţi prezentau hipoplazii localizate (4 dinţi) şi opacităţi difuze şi limitate (2 dinţi) care nu se încadrează în amelogenezele imperfecte ereditare, ele sunt defecte de smalţ dobândite şi în aceste cazuri există porţiuni de smalţ care mai păstrează încă o structură normală, pe când în amelogeneza imperfectă aceasta lipseşte în totalitate.

Analiza statistică a cazurilor examinate cu ajutorul microscopiei optice confirmă diagnosticul clinic de displazie (fig. 10).

Se remarcă corelaţia statistică puternic semnificativă la cazurile de amelogeneză imperfectă (p= 0,0000006) unde dinţii examinaţi (SEM) au fost recoltaţi de la cazurile cu grad mare de afectare (peste 8 dinţi afectaţi), ceea ce confirmă că displazia este genetică şi se poate diagnostica relativ uşor.

Aceeaşi analiză a confirmat că şi în cazul hipoplaziei smalţului (p=0,0027) diagnosticul clinic este evident, excepţie făcând opacităţile (p=0,39) la care diagnosticul clinic este dificil, putând fi uşor confundată cu caria incipientă sau fluoroza.

Rezultatele cercetării noastre sunt consecvente cu studii anterioare ce au sugerat că defectele de smalţ vizibile clinic nu pot fi întotdeauna asociate cu defectele de smalţ din amelogeneza imperfectă (Shore et al.) (1).

CONCLUZII

1. Din studiul nostru a rezultat că nu există o corelaţie absolută între aspectele morfostructurale ale defectelor de dezvoltare ale smalţului şi aspectele clinice ale acestor leziuni, iar defectele vizibile clinic nu pot fi întotdeauna asociate cu displaziile din cadrul amelogenezei imperfecte.

2. Cercetările morfostructurale ale smalţului cu amelogeneză imperfectă constituie un element de bază pentru toate observaţiile clinice, de diagnostic şi decizie terapeutică.

3. Deşi la populaţia infantilă studiată de noi intensitatea defectelor de dezvoltare ale smalţului, calculată cu ajutorul scorului EDS, este redusă, se impun studii mai ample, pentru a ne forma o imagine mai corectă asupra dimensiunii şi caracteristicilor afecţiunii.

BIBLIOGRAFIE

1. Shore RC, Bäckman B, Abd-El-Latif A et al. Correlation Between Clinical and Microstructural Defects in Amelogenesis Imperfecta. *J Dent Res* 2001 ; 80 : 616.
2. Witkop CJ jr, Sauk JJ jr. Oral Facial Genetics. In : Steward RE, Prescott GH. editors. *Heritable Defects in Enamel.* : Mosby, 1986, 151-226.
3. Kerebel B, Daculsi G. Ultrastructural study of amelogenesis imperfecta. *Calcif Tiss Res* 1987 ; 24 : 191-197.
4. Li Y, Naviaja JM, Bian JJ. Prevalence and distribution of developmental enamel defects in primarz dentition of chinese children 3-5 years old. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1995 ; 23 (2) : 72-79.
5. Estere J, Benhamon E, Razmond L. *Methodes statisques en epidemiologie descriptive.* Paris : Inserm, Collection : Statistique de sante, 1993.
6. Luca R. Concepţii actuale asupra amelogenezei. *Rev Stomatol* 1998 ; I, 3 : 44-48.
7. Păsăreanu M, Plămădeală P. Particularităţi structurale ale smalţului în amelogeneza imperfectă, *Rev Med Chir* 2001 ; 105 (2) : .
8. Păsăreanu M, Maxim A. *Pedodonţie - Distrofii dentare.* Iaşi : Junimea, seria Esculap, 2001.

NOUTĂŢI

SUPRAVEGHEREA RĂSPUNSULUI VIRUSOLOGIC LA PACIENŢII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAŢI CU INTERFERON

Modalitatea standard pentru determinarea răspunsului virusologic susţinut la pacienţii trataţi pentru hepatită cronică virală C o constituie negativarea ARN-VHC la 24 săptămâni după tratament complet. Au fost evaluaţi 1441 pacienţi care au primit timp de 48 săptămâni un tratament standard sau Interferon pegylat-2a. ARN-VHC a fost determinat prin PCR, înainte de începerea tratamentului, la fiecare 4 săptămâni în timpul terapiei şi la 24 săptămâni postterapeutic. Răspunsul susţinut după terminarea tratamentului complet s-a înregistrat la 624 şi, respectiv, 342 pacienţi. Pentru toate tipurile de tratament recăderea s-a produs, cel mai frecvent, în săptămânile 52 şi 56, şi apărând rar după săptămâna 60. Doar 6 pacienţi din cei 348 bolnavi evaluaţi (2%) au devenit ARN-VHC pozitivi între săptămânile 60 şi 72. Analiza criteriilor de bază nu a putut identifica un set specific de parametri asociaţi cu recăderea precoce. Concluzii : Aceste date sugerează că determinarea nivelului ARN-VHC la 12 săptămâni postterapie poate fi suficientă pentru stabilirea managementului majorităţii pacienţilor cu tratament standard sau Interferon pegylat-2a. (Zeuzem S, Heathcote E J, Shiffman M L et al, Twelve weeks of follow-up is sufficient for the determination of sustained virologic response in patients treated with interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatology* 2003 ; 39 (1) : 106-111).

Gabriela Balan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

INVESTIGAREA ACŢIUNII ANTIMICOTICE A UNOR DERIVAŢI PIRIDAZINICI

Odette Rogut[1], Eugenia Ştefănescu[1], Ancuţa Apreutesei[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie Organică
Universitatea de Ştiinţe Agricole şi Medicină Veterinară "Ion Ionescu de la Brad" Iaşi
Facultatea de Medicină Veterinară
2 Disciplina de Igiena şi Protecţia Mediului

THE INVESTIGATION OF ANTIMYCOTIC ACTION OF PYRIDAZINIC DERIVATIVES (Abstract) : This paper describes the synthesis of two tetrazolo-pyridazines and of ditetrazolo-phtalazine. Also, it is given the assessment of their antimycotic activity, being noticeable a selective fungicidal action. **Key words**: TETRAZOLES, PYRIDAZINES, ANTIMYCOTIC ACTION

Micromiceţii sunt organisme eucariote pluricelulare, a căror membrană este extrem de rezistentă la acţiunea agenţilor antifungici. Din acest motiv, doar o gamă restrânsă de substanţe medicamentoase distrug celula micotică, printre care se numără azolii (diazoli, triazoli), ce inhibă enzima 14-α-demetilaza, catalizator al transformării lanosterolului în ergosterol, component esenţial al peretelui celular fungic (1).

Literatura de specialitate semnalează faptul că unii compuşi heterociclici derivaţi de la piridazină prezintă interes din punct de vedere al eficacităţii terapeutice.

Pe de altă parte, derivaţii de tip diazolic, triazolic, tetrazolic s-au dovedit a fi dotaţi cu importante acţiuni farmacodinamice.

Având în vedere aceste considerente, într-o primă etapă a cercetărilor noastre, am realizat sinteza unor piridazino-tetrazoli, compuşi ce au fost investigaţi - în cea de a doua etapă a studiilor - în vederea decelării eventualei acţiuni antifungice.

MATERIAL ŞI METODĂ

A. SINTEZA TETRAZOLILOR (fig. 1)

6-R-fenil-tetrazolo-piridazinele (I şi II) au fost obţinute prin reacţia, la 0°C, a 3-R-fenil-6-hidrazino-piridazinelor (0,03 moli) dizolvate în acid acetic 2N cu o soluţie apoasă de azotit de sodiu (0,03 moli) (3,4). După o uşoară încălzire pe baie de apă a amestecului celor două soluţii, separă 6-p-tolil-tetrazolo-piridazina (I - R=CH_3) şi, respectiv, 6-brom-fenil-tetrazolo-piridazina (II - R=Br). Prin recristalizare din etanol 50%, rezultă produşi de culoare deschisă, solubili în metanol, parţial solubili în apă, cu p.t. 200°C, respectiv 219°C.

Mecanismul propus de noi pentru reacţia de închidere a ciclului tetrazolic implică formarea cationului (a), care trece în azida (b) prin eliminare de proton. Dipolul 1-5 care se formează conduce, prin ciclizare intramoleculară - la tetrazolo-piridazinele (I) şi (II) (2).

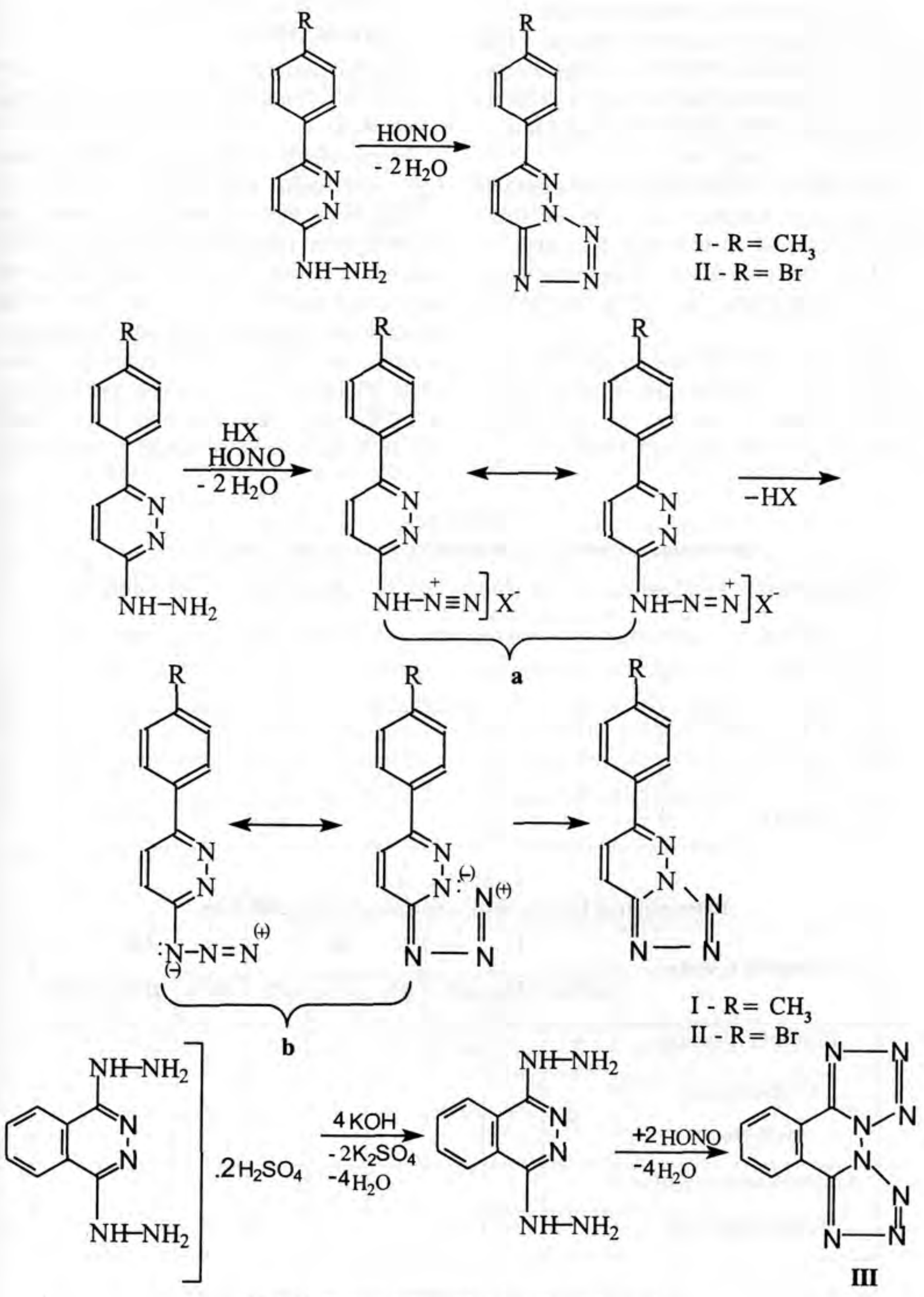


Fig. 1. Sinteza tetrazolilor (explicaţii în text)

Cel de al treilea compus heterociclic ce a intrat în sfera preocupărilor noastre a fost ditetrazolo-ftalazina (III). Pentru sinteza acestuia s-a pornit de la sulfat de 1,4-dihidrazino-ftalazină (Hipopresol, Nepresol) şi azotit de sodiu în mediu acid.

Baza liberă a Nepresolului a fost pusă în libertate prin tratarea sulfatului de dihidrazino-ftalazină cu hidroxid de potasiu.

Modul de lucru a fost asemănător celui parcurs la obţinerea piridazino-tetrazolilor anteriori.

Ditetrazolo-ftalazina se prezintă sub forma unui compus amorf, de culoare galben-deschis, solubil în etanol şi apă caldă, puţin solubil în apă rece. P.t. 143-145^{0}C.

B. TESTAREA ACTIVITĂŢII ANTIMICOTICE

Tulpini fungice test:

Levuri: *Candida albicans, Cryptococcus neoformans*

Micromiceţi filamentoşi: *Penicillium spp., Aspergillus versicolor* (toxigen)

În plăcile Petri cu mediu de cultură se însămânţează tulpinile fungice prin inundare cu o pipetă Pasteur. După uscarea la termostat a plăcilor , cu o ansă calibrată se etalează pe suprafaţa agarului însămânţat soluţiile în DMSO ale compuşilor sintetizaţi. Plăcile Petri se introduc la termostat la 37^{0}C (pentru micromiceţii levuriformi) sau la 20-22^{0}C (pentru fungii filamentoşi).

TABELUL I

Determinarea activităţii antifungice a compuşilor tetrazolici

Substanţa testată	*Candida albicans*	*Cryptococcus neoformans*	*Aspergillus versicolor*	*Penicillium spp.*
I	3+	2+	-	-
II	2+	2+	+	-
III	3+	3+	±	±
DMSO	3+	3+	±	±

TABELUL II

Determinarea CMI a compuşilor piridazinici sintetizaţi

Tulpini testate	**I**			**II**			**III**		
	16%	**8%**	**4%**	**8%**	**4%**	**2%**	**40%**	**20%**	**10%**
Candida albicans	+	+	2+	±	+	2+	+	2+	3+
Cryptococcus neoformans	±	+	2+	±	+	2+	+	2+	3+
Aspergillus versicolor	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Penicillium spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Legendă: 3+ : zonă de liză mare, bine delimitată ; 2+ : zonă de liză mare, cu colonii rezistente ; + : zonă de liză mică ; ± : liză incertă ; - : absenţa lizei

După 24, respectiv 120 de ore, se citesc rezultatele, apreciindu-se prezenţa sau absenţa lizei, intensitatea acesteia, existenţa coloniilor rezistente. Datele obţinute sunt prezentate în tabelul I.

În continuare, soluţiile testate au fost evaporate la 80-90^{0}C, evaluându-se capacitatea antifungică la diferite concentraţii pentru stabilirea eventualei concentraţii minime inhibitorii (CMI). Rezultatele testării sunt prezentate în tabelul II.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele prezentate în tabelul I demonstrează faptul că cele trei substanţe testate manifestă efect cid faţă de fungii levuriformi (*Candida albicans, Cryptococcus neoformans*) şi nu au efect asupra fungilor filamentoşi (*Penicillium spp., Aspergillus versicolor*). În acelaşi timp, s-a constatat că DMSO prezintă acelaşi efect fungicid selectiv pe tulpinile testate.

Într-o etapă ulterioară, s-a efectuat determinarea CMI faţă de aceleaşi suşe microbiene, folosindu-se concentraţii diferite de substanţă activă, pentru a se elimina riscul unei interpretări eronate, indusă de prezenţa DMSO. Din datele incluse în tabelul II se observă că fungii filamentoşi au manifestat aceeaşi rezistenţă la acţiunea substanţelor luate în studiu. Fungii levuriformi au fost distruşi doar la concentraţia la care solventul a permis difuzarea substanţei active lipofile în mediul de cultură hidrofil, concentraţie la care este posibilă decelarea efectului cid.

CONCLUZII

Prin cercetările întreprinse s-a reuşit sinteza a doi derivaţi tetrazolo-piridazinici (I şi II) şi a ditetrazolo-ftalazinei (III), ce au fost caracterizaţi prin determinarea constantelor fizice.

În acelaşi timp, s-au realizat o serie de teste privind decelarea eventualei acţiuni antimicotice a acestor derivaţi.

Astfel, s-a constatat efectul cid selectiv al derivaţilor de tetrazol, fungii levuriformi fiind sensibili la acţiunea acestor compuşi, în timp ce fungii filamentoşi manifestă rezistenţă.

Determinarea CMI a relevat faptul că numai un anumit coeficient de partiţie lipofil-hidrofil asigură manifestarea efectului distructiv faţă de tulpinile *Candida albicans* şi *Cryptococcus neoformans*.

BIBLIOGRAFIE

1. Coman I, Mareş M. *Micologie medicală aplicată*, Iaşi: Junimea, 2000
2. Ştefănescu E, Petrovanu M, Caproşu M. New pyridazinic compounds with possible physiological action. *Rev Med Chir* 1990 ; 94 (3-4) : 589-594.
3. Zugrăvescu I, Petrovanu M, Rucinschi E, Caproşu M. Sinteza unor derivaţi piridazinici şi benzpiridazinici, *St Cerc Chim* 1965 ; XII, 7 : 679-685.
4. Zugrăvescu I, Petrovanu M, Rucinschi E, Ştefănescu E. Compuşi din clasa 6-fenil-nitro-tetrazolo-piridazinei şi procedeu de obţinere a acestora. Brevet Invenţie nr. 59122, 1973.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

CERCETĂRI PRIVIND PROPRIETĂŢILE CARDIOVASCULARE ALE UNOR NOI DERIVAŢI METILXANTINICI

Lenuţa Profire[1], **Gh. Dănilă**[1], **M. Nechifor**[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Farmacie
1 Disciplina de Chimie Farmaceutică
Facultatea de Medicină Stomatologică
2 Disciplina de Farmacologie

RESEARCHES ON CARDIOVASCULAR PROPERTIES OF SOME NEW METHYL-XANTHINE DERIVATIVES (Abstract): The effects of some new methylxantine compounds, derivatives of theophylline, theobromine and caffeine with various radicals in 8 position on blood pressure have been studied. Derivatives of theophylline (1,3-dimethyl-xanthine) with variours radicals in 8 position have reduced the blood pressure. In the same experimental conditions the theobromine (3,7-dimethyl-xanthine) derivatives haven't modified the blood pressure while the caffeine (1,3,7-trimethyl-xanthine) derivatives have increased the blood pressure values. **Key words**: THEOPHYLLINE, THEOBROMINE, CAFFEINE, BLOOD PRESSURE

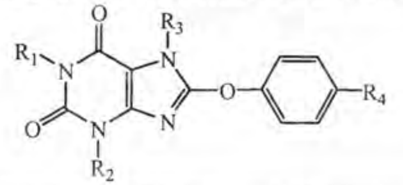
Metilxantinele naturale, teofilina, teobromina şi cafeina sunt compuşi cu remarcabile proprietăţi farmacologice la nivelul sistemului nervos central (1,2), sistemelor cardiovascular (3,4) şi bronho-pulmonar (5, 6,7). Cafeina este cu siguranţă cel mai consumat medicament psihoactiv din lume (8) iar teofilina a reprezentat şi mai reprezintă încă un medicament de primă alegere în terapia astmului şi a altor afecţiuni pulmonare obstructive cronice (5,9). În dorinţa de a intensifica anumite proprietăţi farmacologice prin creşterea selectivitaţii de acţiune au fost sintetizaţi noi derivaţi xantinici utilizând drept model structural metilxantinele naturale (10,11). În urma studiilor efectuate s-a constatat că xantinele 1,3-disubstituite şi 1,3,7-trisubstituite au afinitate ridicată pentru sistemul fosfodiesterazic, în timp ce prin substituţii adecvate în poziţia 8 s-a reuşit creşterea afinităţii şi selectivităţii pentru receptorii adenozinici (8,9,12). Totodată se consideră că antagoniştii adenozinici, în special cei A_1, au acţiune selectivă pe sistem nervos central în timp ce inhibitorii fosfodiesterazei (PDE), în special ai PDE4, sunt activi la nivelul aparatului bronhopulmonar. Acţiunea la nivel cardiovascular implică atât antagonismul adenozinic cât şi inhibarea enzimelor fosfodiesterazice şi interferenţa cu fluxul de calciu (12). Urmărindu-se caracterizarea farmacologică a unor noi compuşi xantinici, derivaţi de teofilină, teobromină şi cafeină substituiţi cu diverşi radicali în pozitia 8, în această lucrare prezentăm efectul compuşilor sintetizaţi asupra tensiunii arteriale la şobolan.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru studiul proprietăţilor compuşilor metilxantinici asupra tensiunii arteriale s-au utilizat şobolani din rasa Wistar, în greutate de 170-200 g, crescuţi în condiţii identice de laborator, experienţele efectuându-se pe loturi de câte 6 animale. Derivaţii 8-(4-R)-fenoxi-metilxantinici (I-IX) (tab. I) au fost administraţi sub formă de suspensie în carboximetilceluloză sodică 0,5%, în doză de 1/5 din DL_{50}, per os, cu ajutorul sondei gastrice. Pentru determinarea tensiunii arteriale (TA) s-a folosit o incintă cu temperatură constantă, un sfignometru S-2 (Hugo-Sach Germania) şi un Osciloscop Hameg HM-203-7. Incinta a fost termostatată la 37°C, cu o variaţie de maxim 0,2°C. În interiorul incintei au fost plasate animalele, în cuşti de plexiglas, cu aproximativ 30 minute înainte de începerea experimentului.

TABELUL I

Formula compuşilor 8-(4-R)-fenoxi-metil-xantinici studiaţi (I-IX)



Compus	R_1	R_2	R_3	R_4
I	$-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	$-COOCH_3$
II	$-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	$-CO-NH-NH_2$
III	$-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	$-COOH$
IV	$-H$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-COOCH_3$
V	$-H$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CO-NH-NH_2$
VI	$-H$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-COOH$
VII	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-COOCH_3$
VIII	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CO-NH-NH_2$
IX	$-CH_3$	$-CH_3$	$-CH_3$	$-COOH$

Metoda folosită la determinarea tensiunii arteriale a fost metoda "tail cuff". Această metodă presupune un manşon de cauciuc plasat la baza cozii şi cuplat la sfignometru şi un senzor de mărime corespunzătoare cozii şobolanului, cuplat la osciloscop. Sfignometrul afişează în permanenţă tensiunea din manşon. După umflarea-dezumflarea progresivă a manşonului (operaţiuni automate) experimentatorul opreşte ieşirea aerului din manşon în momentul în care pe ecranul osciloscopului apare prima undă de puls.

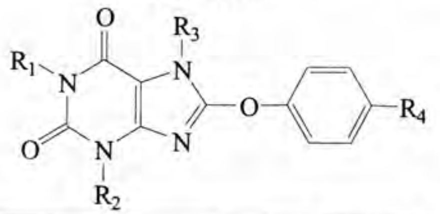
Determinările s-au efectuat la momentul "0" (iniţial), 1 oră, 2 ore, 3 ore, 4 ore, 6 ore şi 8 ore de la administrarea substanţelor. Rezultatele obţinute au fost interpretate statistic folosind testul "t" (two-tailed). Valorile p mai mici de 0,05 au fost considerate semnificative statistic (medie ±S.E.M., n=6).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Valorile tensiunii arteriale după administrarea compuşilor 8-(4-R)-fenoxi-metil-xantinici sunt prezentate în tabelul II şi reprezentate grafic în figura 1. Studiul efectului compuşilor studiaţi asupra tensiunii arteriale ne-a permis stabilirea anumitor relaţii între structura chimică şi activitatea farmacologică. Compuşii 8-(4-R)-fenoxi-1,3-dimetilxantinici (I-III) au prezentat un slab efect hipotensiv. Funcţie de natura radicalului din poziţia 4 de pe nucleul aromatic,

TABELUL II

Efectul compuşilor 8-(4-R)-fenoxi-metil-xantinici (I-IX) asupra tensiunii arteriale la şobolan, rasa Wistar



Compus	Tensiune arterială (mmHg)					
	0	1 oră	2 ore	3 ore	4 ore	6 ore
I	120.3±9.0	119.7±3.5	116.5±3.8	116.3.±6.4	116.6±2.1	117.1±3.4
II	121.4±2.3	120.0±4.2	115.4±4.2	114.8±2.1	114.5±3.2	115.0±4.3
III	117.5±8.7	115.8±4.8	103.5±7.8*	104.2±5.8*	104.8±5.6	104.0±4.8
IV	118.0±5.7	117.5±5.2	117.9±6.2	118.2±4.9	117.8±5.8	118.2±3.8
V	120.0±4.6	119.5±4.6	120.4±4.9	120.4±3.8	121.4±5.2	120.8±3.5
VI	122.2±7.7	121.8±4.9	121.2±5.3	122.6±4.5	122.4±4.5	122.2±3.6
VII	120.0±2.8	121.2±3.2	129.4±4.2	128.9±3.6*	129.1±3.9*	129.0±3.8
VIII	119.4±3.6	119.8±5.8	127.4±5.4	127.6±4.3*	127.9±3.1	127.8±4.6
IX	117.6±5.4	118.1±5.8	129.4±3.9	129.8±4.6*	129.5±3.8*	128.8±5.2

* $p<0.05$ (valorile sunt semnificative statistic)

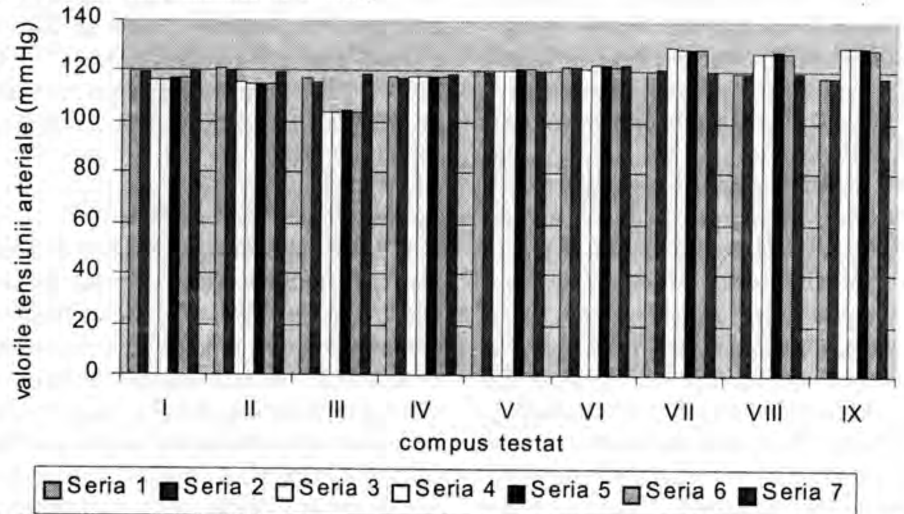


Fig. 1. Efectul compuşilor 8-(4-R)-fenoxi-metil-xantinici (I-IX) asupra tensiunii arteriale la şobolan, rasa Wistar (seria 1 - momentul „0" ; seria 2 - 1 oră ; seria 3 - 2 ore ; seria 4 - 3 ore, seria 5 - 4 ore ; seria 6 - 6 ore, seria 7 - 8 ore)

aceşti compuşi au redus cu 4% (compus I), cu 6,3% (compus II) şi cu 12 % (compus III) valorile tensionale înregistrate la momentul "0". Efectul hipotensiv al acestor compuşi se instalează la aproximativ o oră de la administrare, menţinându-se timp de 6 ore. Pentru derivaţii de teobromină studiaţi (compuşii IV-VI) s-a constatat că indiferent de natura radicalului din poziţia 8, aceşti compuşi nu modifică tensiunea arterială, valorile înregistrate la oricare din momentele studiului fiind apropiate celor înregistrate la momentul "0". Derivaţii de cafeină studiaţi (compuşii VII-IX), după cum ne-am aşteptat, au prezentat un efect hipertensiv, intensitatea acestuia variind cu natura radicalului din poziţia 8. Compusul 8-(4-metoxi-carbonil-fenoxi)-1,3,7-trimetil-xantina (VII) a crescut tensiunea arteriala înregistrată la momentul "0" cu aproximativ 8%. Acţiunea slab hipertensivă a compusului VII se păstrează prin înlocuirea radicalului din poziţia 8 cu 4-hidrazido-fenoxi, compusul corespunzător (VIII) crescând cu aproximativ 7% valoarea tensiunii arteriale înregistrată la momentul "0". O uşoară intensificare a efectului s-a obţinut prin hidroliza compusului ester (VII) la acidul corespunzător (IX). Derivatul 8-(4-carboxil-fenoxi)-1,3,7-trimetil-xantina (IX) a crescut tensiunea arterială înregistrată la momentul "0" cu aproximativ 10%.

CONCLUZII

Studiul efectului compuşilor 8-(4-R)-fenoxi-metilxantinici asupra tensiunii arteriale la şobolan a evidenţiat faptul că natura şi intensitatea efectului depinde atât de numărul grupărilor metil de pe nucleul xantinic cât şi de structura radicalului din poziţia 8. Derivaţii de teofilină (1,3-dimetil-xan-tina) substituiţi în poziţia 8 cu radicalii 4-(R)-fenoxi (R=metoxi-carbonil, hidrazido, carboxil) au prezentat un slab efect hipotensiv, reducând cu 4-12% valorile tensionale înregistrate la momentul "0". Introducerea aceloraşi radicali 4-(R)-fenoxi (R=metoxi-carbo-nil, hidrazido, carboxil) pe nucleul teo-brominei (3,7-dimetil-xantina) a condus la compuşi care nu au modificat valorile iniţiale ale tensiunii arteriale. Dimpotrivă prin substituţia cafeinei (1,3,7-trimetil-xantina) în poziţia 8 cu radicalii 4-(R)-fenoxi (R=metoxi-carbonil, hidrazido, carboxil) s-au obţinut compuşi care au prezentat un slab efect hipertensiv.

BIBLIOGRAFIE

1. Bridges AJ, Bruns RF, Heffner TG. Central nervous system actions of adenosine agonists and antagonists. *Ann Med Chem* 1988 ; 23 : 1145-1150.
2. Muller CE, Stein B, Adenosine receptor antagonists : structures and potential therapeutic applications. *Curr Pharm Des* 1996 ; 2 : 501-530.
3. Drabczynska A, Celo B, Krupinska I, Michna M, Chlon G, Zebala K. The effect of some 8-aminoalkanol derivatives of theophylline on cardiovascular system. *Po. J Pharmacol* 1998 ; 40 : 321-239.
4. Graham DM. Caffeine-its identity, dietary sources, intake and biological effects. *Nutr Rev* 1978 ; 35 : 22-41.
5. Aubier M, Barnes PJ. Theophylline and phosphodiesterase. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 347-351.
6. Hendeles L, Weinberger M. Improved efficacy and safety of theophylline in the control of airways hyperreactivity. *Pharmacol Ther* 1982 ; 18 : 91-105.
7. McFadden ER jr. Methylxanthines in the treatment of asthma : the rise, the fall and possible rise again. *Ann Int Med* 1991 ; 115 : 323-324.
8. Dănilă Gh, Profire L, Costuleanu M. Cercetări privind acţiunea bronhodilatatoare a unor noi compuşi xantinici. *Rev Med Chir* 2000 ; 104 (4) : 130-137.
9. Nasser SS, Ress PJ. Theophylline. Current thought on the risks and benefits of its use in asthma. *Drug Saf* 1993 ; 8 : 12-18.

10. Pierzcha W, Farnik M. Select aspects of theophylline antiinflammatory action on the respiratory tract. *Pol Merkuriusz Lek* 1997 ; 3 (16) : 157-159.
11. Profire L, Dănilă Gh. Cercetări în seria metilxantinelor. Nota IX. Sinteza unor derivaţi ai 1-((8'-R)-1',3'-dimetil-xantin-7-il))-3-(1',3'-dimetil-xantin-7-il)-2-hidroxi-propanului şi caracterizarea lor fizico-chimică. *Farmacia* 1997 ; XLV (6) : 55-58.
12. Muller CE, Sauer R, Geis U, Frobenius W, Talik P, Pawlowski M. Aza - analogues of 8-styrylxanthines as A_{2a}-adenosine receptor antagonists. *Arch Pharm* 1997 ; 330 (6) : 181-189.

NOUTĂŢI

RISCUL APARIŢIEI CANCERULUI ESOFAGIAN ŞI GASTRIC LA PACIENŢII CU ANEMIE PERNICIOASĂ SPITALIZAŢI

În condiţiile în care anemia pernicioasă constituie un factor de risc pentru cancerul gastric, un studiu recent a cercetat dacă există o astfel de corelaţie şi cu cancerul esofagian. Au fost incluse în studiu 21265 persoane spitalizate pentru anemie pernicioasă în Suedia în perioada 1965-1999. Pentru a estima riscul relativ s-a ţinut seama de vârstă, sex, anul calendaristic, având ca referinţă incidenţa cancerului în populaţia generală din Suedia. Apariţia carcinomului scuamos esofagian şi a cancerului gastric cu localizare imediat post-cardia a fost observată mai frecvent la pacienţii cu anemie pernicioasă, crescând cu durata perioadei de supraveghere. Dintre cancerele gastrice distale, cel mai mare risc a fost înregistrat pentru tumorile carcinoide. Însă nu s-a evidenţiat creşterea riscului pentru adenocarcinomul esofagian sau gastric cardial, comparativ cu populaţia generală. Concluzii : aclorhidria secundară gastritei atrofice tip A se corelează cu un risc ridicat pentru adenocarcinomul gastric non-cardial şi, surprinzător, cu riscul apariţiei carcinomului scuamos esofagian, fără a exista, însă, o asociere semnificativă cu adenocarcinomul esofagian sau cardial (Ye W, Nyren O. Risk of cancers of the oesophagus and stomach by histology or subsite in patients hospitalised for pernicious anaemia. *Gut* 2003 ; 52 (7) : 938-941).

Gabriela Balan

CICATRICI RENALE NOI LA COPIII CU RVU SEVER : STUDIU PE 10 ANI AL TRATAMENTULUI RANDOMIZAT

Studiul Internaţional al Refluxului la Copil a fost organizat pentru a compara - pospectiv - prognosticul îngrijirii medicale sau chirurgicale la copiii cu reflux vezicoureteral (RVU) de gradul III sau IV şi cu istoric de infecţie urinară simptomatică. Principalul scop a fost de a identifica radiologic apariţia de noi cicatrici renale. Din 306 copii aleşi randomizat, 302 copii (153 trataţi medical şi 149 trataţi chirurgical) au fost disponibili pentru urmărire radiologică la 5 ani. Cicatrici noi au fost identificate la 19 copii trataţi medical şi la 21 trataţi chirurgical. Dintre cei 223 pacienţi (113 cu tratament medical şi 110 cu tratament chirurgical) care au continuat urmărirea la 10 ani cu urografie, numai la 2 s-au identificat noi cicatrici. In total s-au identificat 47 noi cicatrici la 42 pacienţi (20 trataţi medical şi 22 trataţi chirurgical), 22 dintre aceşti copii având , la momentul începerii studiului, rinichi neafectaţi de cicatrici (13 trataţi medical şi 12 trataţi chirurgical). Noile cicatrici survenite cu precădere la copiii sub 5 ani au fost remarcate mai frecvent la cazurile cu RVU grad IV decât la cazurile cu RVU grad III. Prin urmare, trataţi corect, numai o mică parte din copiii cu reflux sever au dezvoltat cicatrici noi şi rar după primii 5 ani de urmărire ; nu se constată diferenţe între copiii trataţi medical şi cei trataţi chirurgical (Olbing H, Smellie JM, Jodal U, Lax H. New renal scars in children with severe VUR : a 10-year study of randomized treatment, *Ped Nephrol* 2003 ; 10 : 457-462).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 2

CAZURI CLINICE

BOALĂ DIAREICĂ ACUTĂ CU *CYCLOSPORA CAYETANENSIS*

Irina Popovici[1], Cătălina Dahorea[2], Aurica Rugină[2], Gabriela Coman[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Microbiologie
2 Spitalul Clinic de Urgenţe pentru Copii "Sf. Maria" Iaşi

ACUTE DIARRHEA ASSOCIATED WITH *CYCLOSPORA CAYETANENSIS* : (Abstract) : Acute diarrhea is a major problem with high morbidity and mortality rates in developing countries, especially in children. Complex laboratory investigations are required to define the etiology because of the broad spectrum of etiological agents and the non-specific clinical signs. In the last decade, *Cyclospora cayetanensis* - a new acid-fast coccidian species - was pointed to be the cause of watery self-limited or prolonged diarrhea in immunocompetent and immunocompromised patients, with very good evolution after treatment wtih co-trimoxazole. Unlike *Cryptosporidium parvum,* nonsporulated *Cyclospora* oocysts are eliminated in feaces, with no risk of human to human transmission. *Cyclospora cayetanensis* is widely spread, producing endemic infections, in Asia and South America and was reported to produce infections in foreign travellers in these areas and epidemic outbreaks of foodborne diarrhea. We describe the first case of acute diarrhea associated with *Cyclospora cayetanensis* in an immunocompetent child admitted to Iaşi "Sf. Maria" Hospital. **Key words** : ACUTE DIARRHEA, *CYCLOSPORA CAYETANENSIS*, CLINICAL CASE

Boala diareică acută, problemă majoră de morbiditate şi mortalitate în ţările în curs de dezvoltare, mai ales la copil, reprezintă un sindrom plurietiologic. În condiţiile unor manifestări clinice frecvent nespecifice, sunt necesare examene complexe bacteriologice, virologice sau parazitologice pentru precizarea agentului sau agenţilor etiologici, ceea ce face posibilă instituirea unui tratament etiotrop în multe din aceste cazuri şi adoptarea unor măsuri adecvate de control în eventualitatea unor episoade epidemice.

Nivelul actual de cunoştinţe nu permite celor mai performante laboratoare clinice să precizeze etiologia acestor infecţii în mai mult de 70-80% din cazuri. De aici preocuparea de a urmări posibile relaţii de cauzalitate ale acestui sindrom cu noi agenţi etiologici. În ultimii 10 ani, o nouă specie de coccidii - *Cyclospora cayetanensis* - a fost incriminată la cazuri imunocompetente sau imunodepresate cu diaree apoasă autolimitată sau persistentă ce pot beneficia de tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol.

În acest context prezentăm primul caz de boală diareică acută determinată de *Cyclospora cayetanensis* la un copil internat în Spitalul de Pediatrie "Sf. Maria" Iaşi.

PREZENTAREA CAZULUI

T. P. , de sex feminin, de 1 an şi 10 luni, din Iaşi, a fost internată în secţia Terapie Intensivă pe data de 04.04.2001, ora 22^{30} , pentru vărsături alimentare şi scaune apoase instalate în urmă cu aproximativ 7 ore. Examenul clinic a relevat o stare generală influenţată, agitaţie psihomotorie fără semne de iritaţie meningeană, congestie faringiană, vărsături, absenţa febrei. În orele următoare copilul prezintă vărsături

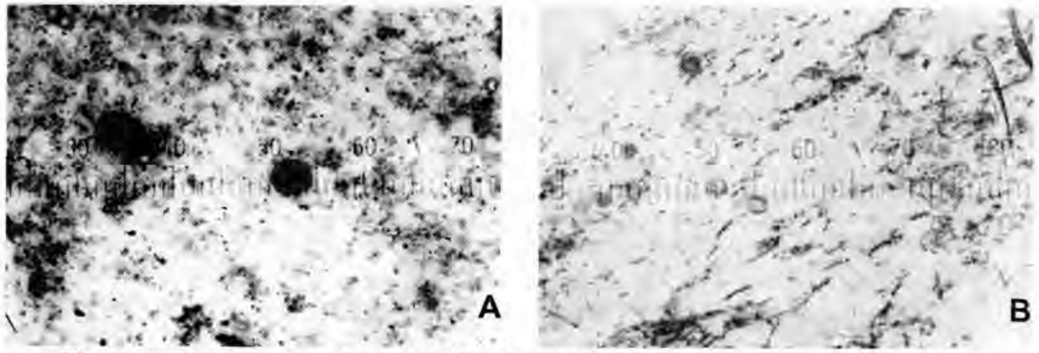


Fig. 1. Aspectul microscopic comparativ al oochiştilor de *Cyclospora cayetanensis* (A) si *Cryptosporidium parvum* (B) în frotiuri din materii fecale colorate prin metoda Ziehl-Neelsen modificată

persistente şi 2 scaune apoase. Datele paraclinice indică acidoză metabolică şi deshidratare izonatremică (rezerva alcalină-11 mEq/L, sodiu-148 mEq/L, potasiu-4,5 mEq/L), hemoconcentraţie. Se instituie perfuzie intravenoasă cu soluţie glucozată 5% - 500 mL şi KCl 7,4% - 1 mL/kg corp, calciu gluconic 0,5 mL/kg corp, NaCl 1,5 mL/kg corp, luminalete, regim alimentar cu administrare de 6 x 180 mL mucilagiu de orez 8% cu 5% glucoză, iar ca antibioterapie Penicilina G 1.000.000 UI, Furazolidon 2tb. La data de 06.04 scaunele apoase persistă şi în aceste condiţii se solicită examenul microbiologic al materiilor fecale.

Rezultatul investigaţiei microbiologice: Examenul microscopic al frotiului colorat cu albastru de metilen arată formaţiuni sferice sau ovalare, mari, colorate negativ. Coloraţia Ziehl-Neelsen modificată indică acido-rezistenţa acestora, imaginile sugerând aspectul oochiştilor de *Cryptosporidium parvum*, cu excepţia diametrului - aproape dublu (fig.1). Folosind scala micrometrică, dimensiunile acestor formaţiuni au fost cuprinse între 6,8 şi 8,5 mm. În aceste condiţii se comunică rezultatul "*Cyclospora cayetanensis*", fiind recomandat tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol. De menţionat rezultatul negativ al coproculturii pentru: *Salmonella, Shigella, Yersinia.*

Tratament etiotrop şi evoluţie. În acest context copilul a primit Trimetoprim-sulfametoxazol 10mg/50mg/kg corp/zi începând cu data de 07.04. Evoluţia este favorabilă, pe 08.04 scaunele se normalizează. Pe 09.04 copilul este externat cu diagnosticul "Diaree acută medie cu *Cyclospora cayetanensis*", cu recomandarea de a continua tratamentul cu Biseptol încă 5 zile la domiciliu.

DISCUŢII

Cyclospora cayetanensis, alături de *Cryptosporidium parvum* şi *Isospora belii*, este un parazit sporozoar din grupul coccidiilor. Prezintă o singură gazdă - omul, care elimină în materiile fecale oochişti sferici, de 7-10 mm diametru, nesporulaţi (1, 2,3). Oochiştii necesită o perioadă de 1 - 2 săptămâni în mediul extern pentru maturare şi vor include 2 sporochişti, fiecare cu câte 2 sporozoiţi. Spre deosebire de *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum* prezintă la eliminare un oochist de 2 ori mai mic (4 - 6 mm) ce conţine 4 sporozoiţi nuzi, iar *Isospora belii* are un oochist mult mai mare cu 2 sporochişti ce includ câte 4 sporozoiţi (4).

Ciclul biologic. Infecţia se produce prin ingestia unui oochist sporulat, forma infecţioasă rezistentă în mediul extern. În lumenul intestinal, sporozoiţii sunt eliberaţi şi pătrund în celulele epiteliale de la nivelul intestinului subţire. Situsul preferat este jejunul. Sporozoiţii suferă multiple diviziuni în interiorul enterocitului formând meronţii, care conţin numeroşi merozoiţi. Generaţia finală de merozoiţi formează gameţi masculi (microgameţi) care fertilizează gameţii femeli (macrogameţi) rezultând oochişti nesporulaţi ce se desprind din peretele intestinal împreună cu celulele gazdă şi ajung în mediul extern cu materiile fecale. Dezvoltarea ulterioară a sporochiştilor şi sporozoiţilor are loc numai în prezenţa oxigenului atmosferic la temperatura de 25 - 30^{0}C şi este completă în 7 - 12 zile. În laborator s-a obţinut sporularea după incubare în soluţie de 2,5% bicromat de potasiu timp de 5 - 12 zile la 25 - 32^{0}C (2).

Date clinice. După o perioadă de incubaţie între 12 ore şi 11 zile, manifestările clinice sunt mai ales de gastroenterită (5). Diareea apoasă este moderată şi durează în medie 3 săptămâni la persoanele imunocompetente, dar la HIV-pozitivi poate fi severă şi prelungită (6). Se asociază cu colici abdominale, mialgii, artralgii, astenie, anorexie şi ocazional febră şi/sau vărsături. Sunt posibile infecţii asimptomatice.

La HIV-pozitivi au fost suspectate localizări biliare (6,7). O echipă de medici argentinieni a semnalat cazul unui pacient de 60 de ani, HIV - negativ, cu antecedente de tuberculoză pulmonară, internat pentru scădere ponderală, tuse cu expectoraţie purulentă, disfonie şi aspect radiologic de fibroză pulmonară, în sputa căruia au fost observaţi oochişti de *Cyclospora cayetanensis* (6,8). Această localizare extradigestivă a fost semnalată şi pentru *Cryptosporidium parvum* (9). Infecţia trenantă cu *Cyclospora cayetanensis* a fost sugerată de medici americani ca factor declanşator al sindromului Reiter la un pacient de 31 de ani, imunocompetent, sensibilizat la trimetoprim-sulfametoxazol (10).

Mecanismul patogenetic al infecţiei cu *Cyclospora cayetanensis* nu este suficient de bine cunoscut. La gazda imunocompetentă ţesutul - ţintă este epiteliul duodenal şi jejunal, la nivelul căruia se constată atrofia vilozităţilor, hiperplazia criptelor, desprinderea enterocitelor şi modificări inflamatorii. Electronomicroscopia probelor biopsice evidenţiază parazitul în vacuole din citoplasma celulelor duodenale sau jejunale (7).

Epidemiologie. Receptivitatea la infecţie se manifestă mai ales după vârsta de 18 luni. În Nepal, India, Caraibe, Mexic, Peru şi alte ţări din America de Sud evoluţia este endemică. În ţările dezvoltate s-au semnalat infecţii sporadice la persoane care au călătorit în zonele endemice sau, mai rar, izbucniri epidemice după consum de fructe sau legume (zmeură, căpşuni, coacăze, salată verde) importate din zonele endemice (8,11,12,13). Infecţia este posibilă şi prin consum de apă contaminată, oochiştii putând rezista după clorinare (14). Transmiterea interumană nu are loc, oochistul eliminându-se imatur - neinfecţios.

Diagnostic de laborator. Datele din literatură recomandă detectarea microscopică a parazitului în materii fecale, aspirat duodenal sau fragmente de mucoasă intestinală şi diferenţierea morfologică de alte coccidii (4,7,8). Pe preparatul umed din materii fecale se pot observa oochişti sferici sau ovalari, refringenţi, de 7 - 10 mm diametru. Examinaţi la microscopul cu ultraviolete, chiştii de *Cyclospora cayetanensis* sunt autofluorescenţi. Pe frotiul colorat Ziehl - Neelsen modificat oochiştii apar acido-rezistenţi. Examinarea poate fi făcută din produsul ca atare sau după concentrare prin centrifugare sau flotaţie (15,16).

Examenul serologic prin imunofluorescenţă indirectă a evidenţiat creşterea de până la 10 ori a titrului anticorpilor specifici în serul de convalescent faţă de serul precoce, dar această metodă nu este folosită curent pentru diagnostic (2).

Tratament. Pentru tratamentul infecţiei cu *Cyclospora cayetanensis* este recomandat trimetoprim-sulfametoxazol în formele prelungite, atât la imunocompetenţi cât şi la HIV-pozitivi (3). Unii autori au administrat 4 tb/zi timp de 10 zile, dar au fost obţinute rezultate bune cu 2 tb/zi (80mg/400mgx2) timp de 7 zile; eficacitatea acestui antibiotic a fost obiectivată prin riguroase studii comparative cu terapia placebo (12). La copil doza optimă de trimetoprim-sulfametoxazol este de 5mg/25mg/kg corp/zi (17). Metronidazolul şi albendazolul s-au dovedit ineficiente (2).

În concluzie, infecţia cu *Cyclospora cayetanensis*, recunoscută cu o frecvenţă mult mai scăzută comparativ cu *Cryptosporidium parvum*, s-a demonstrat posibilă şi în zona noastră. Examinarea curentă a materiilor fecale prin frotiu colorat cu albastru de metilen ca test screening permite depistarea acesteia, cu confirmarea ulterioară a caracterului acido-rezistent şi a dimensiunilor caracteristice.

BIBLIOGRAFIE

1. Casemore DP. *Cyclospora*: another "new" pathogen. *J Med Microbiol* 1994; 41: 217-219.
2. Soave R. *Cyclospora*: an overview. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 429-37 .
3. Wurtz R. *Cyclospora*: a newly identified intestinal pathogen of humans. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 620-3.
4. Adam RD, Ortega Y, Gilman RH, Sterling C. Intervining transcribed spacer region 1 variability in *Cyclospora cayetanensis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2339- 343.
5. Wurtz R, Kocha FE, Peters CS, Weldon-Linne MC, Kuritza A, Yungbluth P. Clinical characteristics of seven cases of diarrhea associated with a novel acid-fast organism in the stool. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 136-8.
6. Sifuentes - Osornio J, Porras - Cortes G, Bendall RP, Morales-Villarreal F, Reyes-Teran G, Ruiz-Palacios GM. *Cyclospora cayetanensis* infection in patients with and without AIDS: biliary disease as another clinical manifestation. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1092-7.
7. Connor BA, Reidy J, Soave R. Cyclosporiasis: clinical and histopathologic correlates. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1216-22.
8. Berlin OGW, Novak SM, Porschen RK, Long EG, Stelma GN, Schaeffer FW III. Recovery of *Cyclospora* organisms from patients with prolonged diarrhea. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 606-9.
9. Coman G, Cârdei E, State M, Cârlan M. Consideraţii asupra unui caz cu cryptosporidioză digestivă şi respiratorie. *Revista Medico-Chirurgicală* 1994; 98: 147-150.
10. Connor B, Johnson E, Soave R. Reiter syndrome following protracted symptoms of *Cyclospora* infection. *Emerging Infectious Diseases* 2001; 7: 3.
11. Connor B, Shlim DR. Foodborne transmission of *Cyclospora*. *The Lancet* 1995; 346: 1634.
12. Hoge CW, Shlim D, Ghimire M et al. Placebo-controlled trial of co-trimoxazole for *Cyclospora* infections among travellers and foreign residents in Nepal. *The Lancet* 1995; 345: 691-3.
13. Pratdesaba RA, Gonzalez M, Piedrasanta E et al. *Cyclospora cayetanensis* in three populations at risk in Guatemala. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2951-2953.
14. Rabold JG, Hoge CW, Shlim DR, Kefford C, Rajah R, Echeverria P. *Cyclospora* outbreak associated with chlorinated drinking water. *The Lancet* 1994; 344: 1360.
15. Nace EK, Steurer FJ, Eberhard ML. Evaluation of streck tissue fixative, a nonformalin fixative for preservation of stool samples and subsequent parasitologic examination. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 4113-4119.
16. Orlandi PA, Lampel KA. Extraction-free, filter-based template preparation for rapid and sensitive PCR detection of pathogenic parasitic protozoa. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2271-2277.
17. Chambers J, Somerfeldt S, Mackey L et al. Outbreaks of *Cyclospora cayetanensis* infections - United States, 1996. *MMWR* 1996; 45: 549-551.

CORELAŢII MORFOCLINICE ÎN TIMOMUL MEDULAR

Doina Butcovan[1], Gr. Tinică[2], E. Sandică[2], V Diaconescu[2], Luminiţa Ivan[3], Cleopatra Borza[1], Lăcrămioara Păcuraru[3], Marian Păcuraru[3], GIM Georgescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Departamentul de Patologie
2 Centrul de Cardiologie Iaşi
3 Spitalul Militar Iaşi

MORPHOCLINICAL CORRELATION IN MEDULAR THYMOMA - A CASE REPORT (Abstract): The medullar thymoma is a rare and distinctive epithelial thymoma, a thymic tumor characterized histologically by a mixture of spindle epithelial cells and lymphoid cells. We are presenting this tumor to a 68 years old man, admitted at CCI, for a mediastinal tumor, treated by tumorectomy, for revealing the cytological, histological and immunohistochemical characteristic features. The surgical biopsy was prepared by using usual histological techniques and haematoxilin eosin and Van Gieson stainings. We are discussing the relation between the thymoma clinicopathological and prognostic features, resulting a clear correlation between histological type and clinical study. We also pointed the Muller-Hermelink thymoma histological subtypes and their correspondence with OMS histological types, reflecting realistically the thymoma clinical behavior. **Key words**: MEDULAR THYMOMA, MEZENCHIMAL TUMOR

Timomul este cea mai obişnuită tumoră localizată în mediastinul anterio-superior. Timomul medular este o tumoră rară compusă din numeroase celule epiteliale fuziforme aranjate variat şi celule limfoide în număr redus. Cu toate că există numeroase clasificări ale timoamelor, semnificaţia clinică a histologiei acestora, ca factor prognostic, este cel mai bine relevată de Muller-Hermelink şi comitetul OMS (1). Muller-Hermelink (2) subdivide timoamele în 5 subtipuri histologice, reprezentate de timomul medular, timomul mixt medular şi cortical, timomul predominant cortical, timomul cortical şi carcinomul timic bine diferenţiat. Comitetul OMS (1) descrie entităţi distincte ale timoamelor, etichetate ca timoame tip A, AB, B1, B2, B3, ca şi pentru timoamele tip C, ce corespund la grupul heterogen de carcinoame timice. Terminologia OMS se referă la prezenţa a două tipuri majore de timom, în care celulele epiteliale neoplazice sunt fuziforme (tip A) sau sunt de aspect poligonal (tip B). Tumorile ce combină ambele trăsături sunt denumite ca fiind de tip AB. Timoamele tip B au fost grupate, pe baza raportului între limfocite şi celule epiteliale şi pe baza prezenţei celulelor epiteliale neoplazice atipice, în trei subtipuri, respectiv B1, B2 şi B3. Tipul al treilea de timom, desemnat ca timom tip C, corespunde carcinoamelor timice neorganotipice, care sunt tumori ce pleacă din afara timusului, dar pot prezenta trăsături asemănătoare carcinomului timic bine diferenţiat. Cele două clasificări histologice ale timoamelor permit evaluări prognostice. Astfel, rata de supravieţuire la 20 de ani este de 100% în tipul A, 87% în tipul AB, 91% în tipul B1, 65% în tipul B2, şi 38% în tipul B3. Astfel, în clasificarea OMS, timoamele tip B2, B3 şi C au prognosticul cel mai rău faţă de tipurile A, AB şi B1, care formează un grup cu risc scăzut. Totodată se apreciază că stadiul tumorii este cel mai important determinant în aprecierea supravieţuirii pacienţilor cu timom (3,4,5). Clinic, aceste tumori reprezintă un grup interesant de leziuni, prin asocierea cu sindroame paraneoplazice, evoluţia relativ indolentă şi predispoziţia la recurenţă locală; tabloul caracteristic este cel miastenic. Miastenia gravis (MG) este semnificativ mai frecventă în tipurile B2 şi B3 decât în timoamele tip A, AB şi B1. Diagnosticul de timom depinde de trăsăturile clinice şi morfologice, corelate cu stadiul clinic (6,7). Deci, patologistul are un rol important în determinarea tipului histologic şi aprecierea reală a invaziei tisulare. Iradierea şi chemoterapia posttimectomie au îmbunătăţit supravieţuirea pacienţilor la 5 şi 10 ani în timoamele tip B2, B3 (8).

PREZENTARE DE CAZ

Pacientul T.V., în vârstă de 68 de ani, cu protezare valvulară mitro-aortică, se internează la CCI pentru apariţia dispneei la eforturi mici şi tusei, constatându-se prezenţa unui revărsat pleural stâng, care este puncţionat, relevând un hemotorax. Examenul cardiac la internare a indicat şoc apexian nepalpabil, zgomote cardiace aritmice şi artere periferice pulsatile. Examenul radiologic a evidenţiat un cord cu dimensiuni la limita superioară a normalului cu arc mijlociu stâng rectiliniu, opacitate de tip lichidian în 1/3 inferioară a câmpului pulmonar stâng, opacitate de intensitate medie, omogenă, cu contur net hilar şi parahilar stâng şi trahee deviată spre dreapta. La examenul ECHO s-a observat o formaţiune chistică cu diametru de 75/56 mm, în contact cu peretele ventriculului stâng, cu perete propriu şi cu echostructură mixtă. Examenul CT a confirmat hemotoraxul stâng, precum şi prezenţa unei formaţiuni bine conturate, de 11/6/10 cm paracardiac stâng şi cranial de ventriculul stâng, cu densitate redusă, dar neomogenă, aspecte imagistice care au sugerat o tumoră mediastinală anterioară. S-a intervenit chirurgical, practicându-se rezecţia tumorii mediastinale. Specimenul biopsic chirurgical a fost fixat în formaldehidă tamponată, inclus la parafină şi secţionat la 5 μm grosime, şi colorat hematoxilin eozină (HE), van Gieson (VG) şi reticulină. Am analizat timomul în funcţie de câteva variabile, respectiv localizarea, tabloul clinic, mărimea tumorii, aspectul macroscopic, tipul histologic în acord cu clasificarea Muller-Hermelink şi OMS şi stadiul în acord cu clasificarea Masaoka. Examenul macroscopic al piesei operatorii a evidenţiat o tumoră gigantă (11/6/11 cm), ovalară, încapsulată, de consistenţă variată. Pe suprafaţa de secţiune, tumora era constituită din chisturi de dimensiuni variate cu conţinut hemoragic, delimitate de arii solide cenuşii.

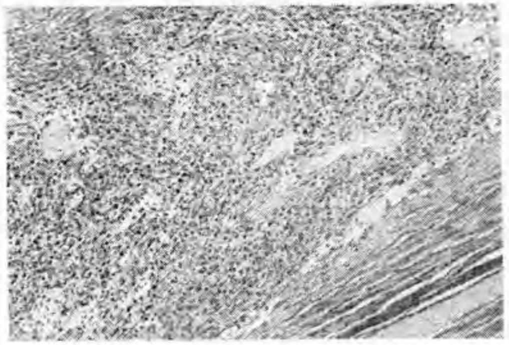


Fig. 1. Septuri conjunctive şi nodul timoral (VG x20)

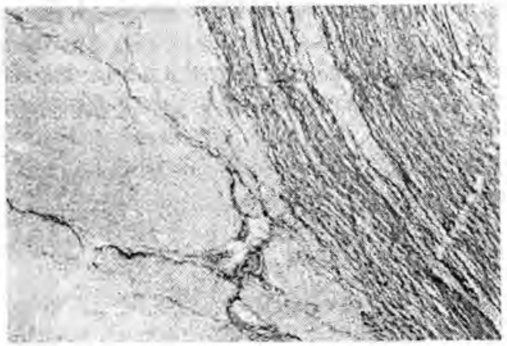


Fig. 2. Lobul tumoral şi septuri conjunctive (R x20)

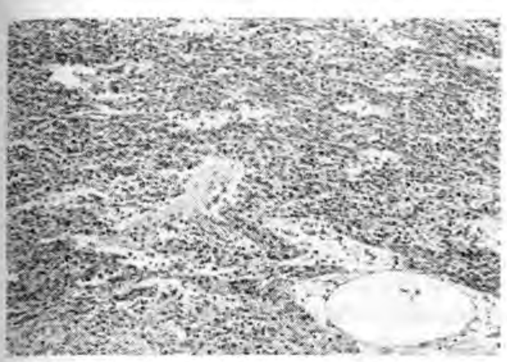


Fig. 3. Spaţiu vascular intralobular (HE x20)

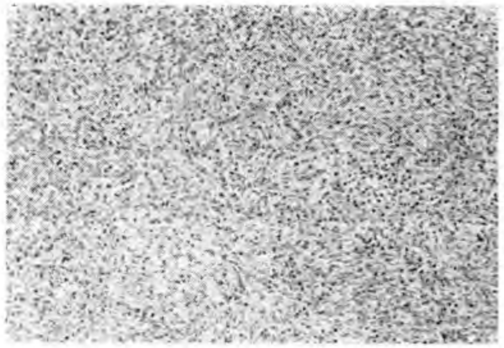


Fig. 4. Nodul tumoral cu celularitatea mare (HE x20)

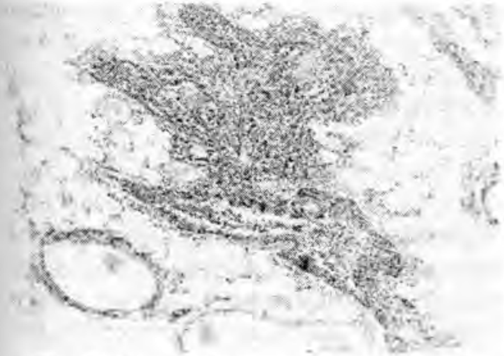


Fig. 5. Ţesut timic restant cu corpi Hassal (VG x10)

Fig. 6. Celule epiteliale fuziforme citokeratin pozitive (CK x20)

Rezultatul examenului histologic a arătat o tumoră încapsulată, cu caracter multichistic şi conţinut hemoragic. Septurile fibroase incomplete sau complete, ce pleacă din capsulă, au divizat tumora în lobuli tumorali (fig. 1). Arhitectura lobulară a tumorii a fost demonstrată şi la coloraţia pentru reticulină (fig. 2). Lobulii tumorali au prezentat spaţii vasculare (fig. 3), caracteristice timomului, unele cu transformare fibroasă. În ariile solide, tumora a fost compusă din celule fuziforme cu citoplasmă eozinofilă şi nuclei palizi, şi limfocite dispersate; celule epiteliale tumorale fuziforme au prezentat o dispoziţie fasciculată (fig. 4). În septurile conjunctive am evidenţiat prezenţa focală de ţesut timic restant (fig. 5), aspect care relevă originea tumorii.

Studiul histologic nu a relevat invazia capsulei şi nici prezenţa de celule tumorale fuziforme cu atipii citologice sau figuri mitotice. Examenul imunhistochimic (IMH) a fost pozitiv pentru citokeratină în celulele fuziforme (fig. 6), având caracter relativ uniform şi difuz. Vimentina a fost slab pozitivă numai la nivelul capsulei tumorale. Studiul morfologic complet a permis stabilirea diagnosticului de timom medular (timom epitelial cu celule fuziforme) sau timom tip A, cu tip de creştere solid şi micro sau macrochistic (chisturi hemoragice), stadiul I.

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă, cu ameliorarea simptomatologiei de insuficienţă cardio-respiratorie şi cu vindecarea per primam a plăgilor operatorii. Deşi este prematur de a aprecia prognosticul, putem afirma că absenţa invaziei şi tipul histologic conferă acestei tumori un prognostic bun.

DISCUŢII

Neoplasmele epiteliale timice primare sunt tumori cu un spectru larg de trăsături morfologice şi biologice. Din cadrul acestora, timoamele medulare (TM) sunt tumorile cele mai rare (9). Au fost comparate caracteristicile morfoclinice generale ale TM cu cele întâlnite în studiul nostru. Compararea datelor privind localizarea tumorii, stadiul clinic, morfologia, tratamentul şi prognosticul relevă coincidenţa datelor din literatură cu cele ale cazului.

În ceea ce priveşte localizarea tumorii în mediastinul antero-superior aceasta corespunde localizării obişnuite a majorităţii timoamelor. Kuo (10) notează că vârsta pacienţilor în momentul diagnosticului variază între 26 -79 de ani (vârstă medie de 46,5 ani) şi că există o predominanţă masculină (4,5/1), caracteristici care corespund şi în cazul studiat.

În studiul nostru, aspectul macroscopic al timomului corespunde cu descrierea obişnuită a tumorii prezentă în literatura de specialitate: nodul rotund sau ovoidal, bine circumscris printr-o capsulă fibroasă, cu aspect solid sau multichistic pe suprafaţă de secţiune şi dimensiuni ce variază de la forme microscopice, la tumori de câţiva cm în dimensiune maximă (în medie 6 cm) (1). Ceea ce atrage atenţia la cazul analizat este mărimea gigantă a tumorii, caracterul evident macrochistic şi aparent bine delimitat prin capsulă.

Quintanilla (11) notează că, în evaluarea histologică, este absolut necesară aprecierea tumorii ca fiind încapsulată perfect sau cu invazie - invazia microscopică însemnând că există o penetrare completă a capsulei. Noi nu am evidenţiat invazia capsulei, ceea ce a permis încadrarea tumorii în stadiul I de boală şi a corespuns perfect tratamentului chirurgical întreprins. Când se identifică invazia, Quintanilla sugerează terapia adiţională, datorită riscului recurenţelor.

Fletcher (3) consideră că arhitectura tumorii (lobuli tumorali separaţi de benzi fibroase) este indiciul cel mai important în diagnosticul timoamelor.

Asemeni datelor din literatură (9,10), examenul microscopic al nodulilor tumorali a relevat prezenţa de plaje de celule fuziforme şi un număr mic de limfocite intercalate, ceea ce permis încadrarea histologică a tumorii în timom tip medular, în conformitate cu clasificarea Muller-Hermelink, sau timom tip A, în conformitate cu clasificarea OMS. A fost evidenţiat şi aspectul "pseudomezenchimal", descris de Lattes (12), care corespunde tumorii cu celule fuziforme, cu tip de creştere fascicular, storiform sau pseudo-pericitomatos. În acord cu observaţiile lui Rosai (1), s-a stabilit că tumora nu prezintă activitate mitotică sau necroză. Am semnalat, de asemenea, prezenţa spaţiilor perivasculare caracteristice timoamelor, care sunt mici arii intralobulare centrate de un vas mic. Aceste spaţii sunt delimitate de celule epiteliale timice neoplazice şi conţin un lichid proteinaceu, alături de limfocite şi eritrocite. Din cadrul modificărilor tumorale secundare, nu am identificat în structura tumorii arii de infarct. Alte modificări secundare, deşi rare, au fost prezente la cazul nostru, şi au constat din spaţii chistice multiple pline cu sânge (peliosis thymomis), care pot fi greşit interpretate drept chisturi timice (3). În aprecierea lui Rosai (13), spaţiile microchistice hemoragice prezente în timom sunt un indicator pentru tipul medular.

Dată fiind raritatea acestei tumori, capcana diagnostică a constat în posibilitatea confuziei timomului medular cu o tumoră mezenchimală, pe baza cito-arhitecturii fuzocelulare şi fasciculare a tumorii, dacă se omite localizarea tumorii şi prezenţa limfocitelor. Am evidenţiat de asemenea prezenţa în pereţii unor spaţii micro-chistice de focare de ţesut timic rezidual, involuat, cu corpi Hassal abortivi, element care nu poate fi ignorat în cazul studiat. Totodată, în studiul nostru, am demonstrat imunohistochimic, originea epitelială a tumorii, pe baza imunoreactivităţii pozitive a celulelor fuziforme la citokeratină şi am exclus o tumoră conjunctivă pe baza imunoreactivităţii negative la vimentină.

Din experienţa Clinicii a III-a Chirurgie (13), rezultă că tratamentul de elecţie al timoamelor este cel chirurgical, în asociere uneori cu iradierea şi chemoterapia, în funcţie de stadiul clinic şi tipul histologic al timomului. În cazul nostru, tratamentul aplicat a fost rezecţia chirurgicală completă a tumorii, fără să fie necesar un tratament adiţional. Iradierea şi chemoterapia de inducţie postoperatorie este indicată doar la pacienţii cu boală avansată clinic, cu excepţia pacienţilor în stadiul I.

Prognosticul timomului medular, apreciat atât în funcţie de tipul histologic al timomului cât şi de stadiul tumorii, este, în opinia a numeroşi autori (11, 13), favorabil. Astfel, oricare ar fi tipul histologic, rata supravieţuirii este mai mare la pacienţii cu tumoră bine încapsulată, iar supravieţuirea pacienţilor scade cu creşterea stadiului clinic al bolii. În acord cu subtipurile histologice stabilite de Muller-Hermelink sau OMS, prognosticul este mai bun la pacienţii cu timom tip medular sau timom tip A, decât la pacienţii cu timom tip cortical sau tip B. De asemenea, atipia celulară şi invazia organelor vecine au impact prognostic pe supravieţuire.

În concluzie, timomul medular este o tumoră distinctivă, care pune probleme de diagnostic prin asocierea celor două tipuri celulare, în care celula de origine epitelială are aspect fuziform. Totuşi, recunoaşterea trăsăturilor cito-histologice şi imunhistochimice în corelaţie cu localizarea tumorii conduce la un diagnostic precis. Prin această prezentare morfoclinică am dorit să atragem atenţia asupra algoritmului diagnostic al acestei tumori mediastinale rare şi asupra prognosticului timoamelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Marx A, Muller-Hermelink HK. From Basic Immunobiology to the Upcoming WHO-Classification of Tumors of the Thymus. *Pathology Research and Practice* 2000; 196 (8): 515-553.
2. Quintanilla L, Welkins EW, Muller-Hermelink HK. Thymoma: histologic subclassification is an independent prognostic factor. *Cancer* 1994; 74: 606-617.
3. Chan JKC, Hui PK, Wong KF. Tumors of the lymphoreticular system (including thymus). In: Fletcher EC editor. *Diagnostic of Tumors* (vol.II). New York: Academic Press, 1985, 26-52
4. Pan CL, Yang CF. et al. The clinicopathological conotation of epithelial subtyping in thymoma: a study of 112 consecutive cases. *Human Pathology* 1994; 25: 893-899.
5. Butcovan D, Andriescu L, Dragomir Cr. Timoamele asociate cu Miastenia Gravis - studiu morfoclinic. *Clinica* 2002, VIII, 4: 15-16.
6. Andriescu L, Dragomir Cr, Butcovan D. Corelaţii clinico-morfologice în Miastenia Gravis. *Clinica* 1998, III, 3: 15-17.
7. Osserman K et al. The effects of thymectomy on the prognosis in MG. *Cancer* 1982, 50 (8): 1623-1628.
8. Lewis JE et al. Thymomas: a clinicopathologie reviews. *Cancer* 1987; 60: 2727-2743.
9. Kuo TT, Lo SK. Thymoma: a study of the pathologic classification of 71 cases with evaluation of the Muller-Hermelink system. *Human Pathology* 1993, 24: 766-771.
10. Quintanilla L et al. Thymoma: morphologic subclassification correlates with invasiveness and immunologic features: a study of 122 cases. *Human Pathology* 1993; 24: 958-969.
11. Lattes R et al. Thymoma and others tumors of the thymus: an analysis of 107 cases. *Cancer* 1992; 15: 1224-1229.
12. Rosai J, Levine GD. *Tumors of the thymus. Atlas of Tumor Pathology*. 2nd Series, Fascicle 13. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1976.
13. Andriescu L, Dăscălescu Cr, Dragomir Cr. Rezultatele timectomiei în timoamele asociate cu Miastenia Gravis. *Clinica* 1998, III, 6: 15-16.

HEMANGIOENDOTELIOM LA COPIL

Aurica Rugină[1], Stela Goţia[1], Evelina Moraru[1], Tania Rusu[1], Ingrid Miron[2], D. Apostol[3], Doina Mihăilă[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a II-a Pediatrie
2 Clinica a IV-a Pediatrie
3 Spitalul Clinic de Urgenţă Copii "Sf. Maria" Iaşi

HEMANGIOENDOTHELIOM IN CHILDREN (Abstract): The hemangioendotheliom is a vascular tumor rarely seen in the pediatric practice. This case underlines the difficulty that lies in establishing a differential diagnosis with a localized adenopathy when this vascular tumor is developing inside a ganglionar region. The surgical treatment followed by interferon therapy determined a favorable evolution in this case because the hemangioendotheliom is a vascular borderline tumor. Still, there are cases that recidivate, metastasis and have an evolution towards death. **Key words**: HEMANGIOENDOTHELIOM, VASCULAR TUMOR, CHILDREN

Termenul de hemangioendoteliom se foloseşte pentru a desemna tumorile vasculare cu trăsături clinice şi histologice intermediare în hemangioamele benigne, bine diferenţiate şi angiosarcomul anaplastic (2).

Bolnavul P.S.C. de sex masculine şi vârsta de 6 ani se internează în Clinica II Pediatrie Iaşi pentru **sindrom adenomegalic localizat supraclavicular şi laterocervical stâng**. Antecedentele personale patologice sunt nesemnificative. Boala debutează brusc în urmă cu 24 ore înaintea internării în spital, prin apariţia unei formaţiuni tumorale laterocervicale stânga, nedureroasă, după ce copilul, în joacă, sare de pe un scaun. La examenul fizic (fig. 1) copilul prezenta: dezvoltare staturoponderală normală, stare generală bună, afebril, tegumente şi mucoase palide, adenopatie laterocervicală dreaptă de 1.5/1.5 cm, nedureroasă, mobilă pe planurile profunde şi superficiale. În 1/3 inferioară laterocervical stânga spre fosa supraclaviculară stangă prezenta o formaţiune tumorală de 3 - 4 cm, mobilă pe planurile superficiale şi profunde, de consistenţă moale, nedureroasă. Tensiunea arterială, pulsul şi SaO_2 au fost normale. Nu prezenta hepatosplenomegalie şi asocia hipertrofie amigdaliană gradul II cu mucoasa faringiană normală.

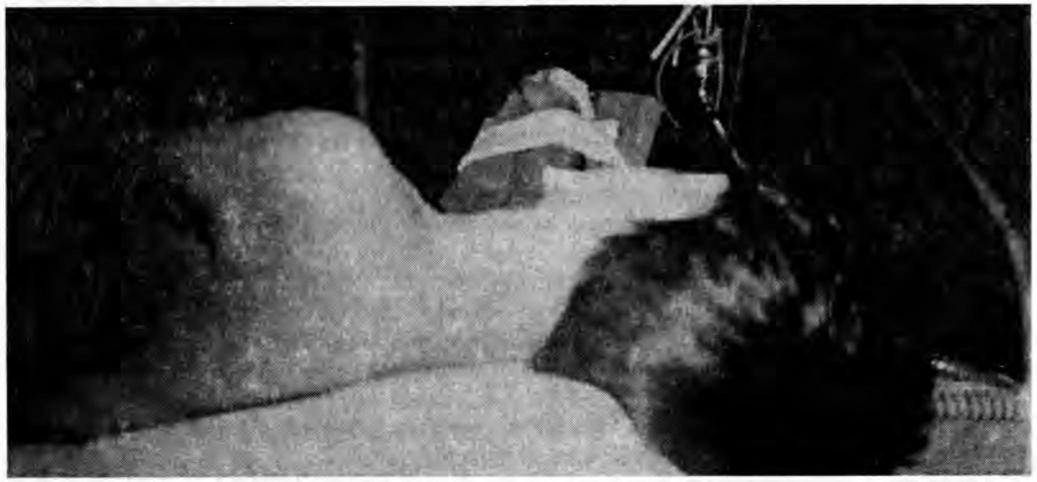


Fig. 1. Băiat de 6 ani cu tumoră laterocervicală stângă

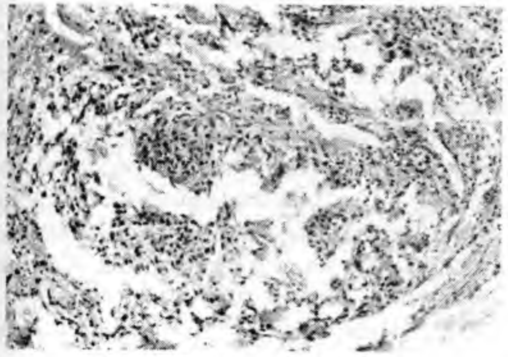


Fig. 2. Examen histopatologic

Explorările paraclinice au evidenţiat: anemie (Hb=10.72 g%) şi leucocitoză (globule albe 10.900/mm^3) cu formulă leucocitară şi număr de trombocite normale. Reactanţii de fază acută (VSH, CRP, alfa$_2$ globuline) au fost în limite normale. IDR la PPD 2u a fost negativ. Reacţia Paul Bunell şi anticorpii antiHIV au fost negative. Radiografia toracică, echografia abdominală şi medulograma au fost normale. Examenul chirurgical descrie o formaţiune tumorală laterocervicală stângă de consistenţă moale, probabil limfangiom congenital.

La intervenţia chirurgicală s-a observat că formaţiunea nu are localizare, consistenţă şi structură ganglionară ci vasculară. S-a practicat ablaţia tumorii şi examen anatomopatologic. Examenul anatomopatologic (fig. 2) descrie ţesut conjunctivo-adipos infiltrat de o reţea de canale vasculare de calibru mic. Pe alocuri apar proliferări pa-

TABELUL I

Clasificarea tumorilor vasculare şi a condiţiilor tumor-like

Benigne	Cu grad intermediar de malignitate (borderline)	Maligne
• HEMANGIOM • H. capilar • H. cavernos • H. capilar lobular (granulom piogenic)	• SARCOM KAPOSI • HEMANGIOENDOTELIOM	• ANGIOSARCOM • HEMANGIOPERICITOM
• LIMFANGIOM • L. capilar • L. cavernos		
• GLOMANGIOM Ectazii vasculare Nevus flammeus Telangiectazia radiantă Telangiectezia tumoragică ereditară (Boala Rendu -Osler Weber)		

pilifere cu celule poligonale spre interiorul vaselor şi constituirea de celule gigante (hemangioendoteliom). Tromboze, hemoragii şi inflamaţie acută. Bolnavul a fost transferat în secţia de oncologie unde a primit tratament cu interferon cu evoluţie favorabilă.

DISCUŢII

Cazul clinic prezentat atrage atenţia asupra dificultăţii de diferenţiere clinică între sindromul adenomegalic laterocervical şi tumorile vasculare cu aceeaşi localizare (1). Consistenţa moale a formaţiunii tumorale poate fi un semn clinic important pentru tumora vasculară (tabel I).

Hemangioendoteliomul este o tumoră vasculară cu grad intermediar de malignitate (borderline), rar întâlnită în patologia pediatrică (3). Reprezentativ pentru acest grup de boli este hemangiomul epitelioid caracterizat histopatologic ca o tumoră vasculară cu punct de plecare în venele de dimensiuni medii şi mari.

Diagnosticul diferenţial clinic se face cu sindromul adenomegalic din limfoamele maligne iar histopatologic cu metastazele carcinomatoase, melanom, sarcoame, care pot avea un aspect epitelioid (4). Evoluţia clinică a hemangioendoteliomului epitelioid este variabilă, cele mai multe se rezolvă prin excizie chirurgicală, dar un procent de până la 40% recidivează, 20-30% pot metastaza şi 15% pot evolua spre deces (2).

CONCLUZII

Spectrul etiologic al tumorilor vasculare la copil impune diferenţierea de adenopatie, mai ales când aceste tumori se dezvoltă în regiuni anatomice ganglionare.

Hemangioendoteliomul este o tumoră vasculară de graniţă care are o evoluţie favorabilă după excizie chirurgicală şi tratament cu interferon, dar poate recidiva, metastaza şi chiar evolua spre deces.

BIBLIOGRAFIE

1. Aisenberg AC. *Malignant lymphoma - Biology, Natural History and Treatment*. WB Saunders Company, 1991, 318-355.
2. Robbins W. *Pathologic bases of disease*. New York: Academic Press, 2000, 270-273.
3. Popescu V. *Algoritm diagnostic şi terapeutic în pediatrie*. Bucureşti: Ed. Medicală Amaltea, 1999, 566-573.
4. Miller DR. Differential diagnosis of lymphadenopathy, In: Miller DR, Bachner RL editors. *Blood diseases of infancy and childhood*. 6th edition. Philadelphia: CV Mosby Co, 1990, 675-679.

PROLAPS PELVI-PERINEAL GRADUL III POSTHISTERECTOMIE SUBTOTALĂ

E. Crauciuc, Florentina Pricop, Gh. Nadolu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a III-a Obstetrică-Ginecologie "Elena-Doamna"

THE PELVI-PERINEAL PROLAPSE OF 3RD DEGREE AFTER SUBTOTAL HYSTERECTOMY - A CASE PRESENTATION (Abstract): The pelvi-perineal prolapse (PPP), which is a relatively well defined anatomo-clinical and surgical entity, envolves a complex ethiology and pathogeny. The relatively rapid appearance of PPP after subtotal hysterectomy without the suspension of the vaginal stump and perineal reconstruction has already been substantiated. This study refers to a similar case, where it was necessary to apply some non-typical surgical technics (cervical stump extirpation, colpoligamentopexy with 4 unresorbable threads at the Cooper ligaments and perineal reconstruction), with the aim of vaginal suspension, at a menopaused patient with PPP of 3rd degree, stress urinary incontinence, ulcerating remaining cervix and cystorectocele, installed at 2 years after the inter-annexial subtotal hysterectomy. **Key words**: PELVI-PERINEAL PROLAPSE, STRESS URINARY INCONTINENCE, COLPOLIGAMENTOPEXY

Cunoscut şi diagosticat din timpuri străvechi, prolapsul pelvi-perineal (PPP) reprezintă astăzi o entitate anatomo-clinică şi chirurgicală relativ bine definită, dar care include o multitudine de aspecte. Prezenţa PPP implică modificări majore în viaţa sexuală a femeii, uneori cu implicaţii psihice şi familiale. Trauma psihică a femeii care realizează că nu mai poate desfăşura o activitate sexuală normală nu este de neglijat (1,2,3,4). Pe lângă aceste lucruri, se pune şi problema de estetică feminină. Afectarea acesteia prin prezenţa prolapsului duce de multe ori la traume psihice, la sentimente de neputinţă şi chiar de desconsideraţie şi abandon faţă de propriul trup. Femeia suportă un sentiment invalidant, de excludere socială şi poate ajunge la suferinţe majore şi chiar infirmităţi. Asocierea prolapsului uterin aproape întotdeauna cu prolapsul urinar şi/sau rectal reprezintă un element foarte important în stabilirea conduitei şi aprecierea prognosticului. PPP are un caracter progresiv: cu trecerea timpului, sub influenţa factorilor activi, formele clinice incipiente, de grade minore sau izolate, trec succesiv în forme din ce în ce mai avansate şi mai complexe. Progresia clinică uşurează şi acţiunea factorilor determinanţi, modificările funcţionale pelvi-genitale accentuându-se şi uşurând acţiunea gravitaţiei şi a presiunii abdominale. Între factorii favorizanţi nu este de neglijat factorul iatrogen (intervenţii chirurgicale pentru alte afecţiuni - tumori benigne sau maligne pelvine etc.), care nu respectă în final reguli elementare de dinamică şi statică pelvină feminină, conducând la complicaţii postoperatorii grave şi invalidante.

Se spune că: "nu prolapsul omoară, ci complicaţiile şi consecinţele prezenţei lui".

Studiul prezintă un caz deosebit de PPP gr. III produs la scurt timp după o histerectomie subtotală interanexială, la o pacientă menopauzată. Pacienta D.L., 57 ani, din mediu rural, căsătorită, pensionară, se internează cu diagnosticul de PPP gr.III, cervicită cronică erozivă (prolaps de boltă vaginală şi de col restant, cistorectocel gr. III,), incontinenţă urinară de efort, hipertensiune arterială oscilantă, climax patologic. Antecedentele heredo-colaterale sunt fără importanţă. Antecedentele fiziologice: prima menstruaţie la 13 ani, ciclu regulat, nedureros, ultima menstruaţie în iunie 2001. Antecedentele obstetricale: sarcini-5, avorturi-0, naşteri-5 pe cale naturală (greutatea feţilor la naştere între 2800 - 3600 grame), epiziotomii repetate. Antecedente patologice: apendicectomie - 1960, histerectomie subtotală interanexială pentru polifibromatoză uterină - septembrie 2001. Condiţii de viaţă şi mediu: efort fizic intens. Istoricul bolii: în urmă cu aproximativ 2 ani, pacienta se adresează unui serviciu de chirurgie, acuzând disconfort pelvin şi sângerări moderate pe căile genitale externe. Se stabileste diagnosticul de uter fibromatos hemoragic şi se intervine chirurgical, practicându-se histerectomie subtotală interanexială. Pacienta se externează fără alte indicaţii de tratament. La 6 luni după intervenţia chirurgicală, pacienta acuză primele simptome de disconfort vaginal şi incontinenţă urinară de efort (IUE). După 20 de luni de la intervenţie pacienta acuză IUE şi prezenţa unei formaţiuni perineale mobile, ceea ce o determină să solicite un examen ginecologic de specialitate. Examenul local arată: perineu cicatricial, cavitate vaginală eversată, col uterin restant ulcerat, cistorectocel. În urma investigaţiilor clinice şi paraclinice se stabileşte diagnosticul de PPP gradul III posthisterectomie subtotală şi cervicită cronică erozivă pe col restant (cu posibilitatea reducerii manuale a prolapsului), IUE, hipertensiune arterială oscilantă, anemie cronică, climax patologic. După multiple investigaţii clinice şi paraclinice de specialitate în vederea stabilirii riscurilor operatorii şi anestezice, se propune o dublă intervenţie chirurgicală (abdominală şi perineală), în vederea reducerii prolapsului. Timpul abdominal a urmat secvenţele : reducerea manuală a prolapsului şi stabilizare cu un pesar sterilizat, incizie Pfanenstiel pe vechea cicatrice, liza aderenţelor parieto-epiploice, anexectomia bilaterală, disecţia vezico-rectală (timp foarte dificil şi riscant), identificarea bolţii vaginale şi a colului restant, disecţia spaţiului vezico-vaginal, scheletizare cervicală, cervico-colpectomie largă (aproximativ 10 cm), colporafie cu fire separate de catgut cromat, colpoligamentopexie cu 4 fire nerezorbabile la ligamentele Cooper în scopul suspensiei vaginale (neexistând altă posibilitate de suspensie vaginală - ex: colposacropexia), rectocolpopexie cu cloazonarea fundului de sac Douglas pentru a reduce rectocelul şi a preveni elitrocelul, închiderea peretelui abdominal în planuri anatomice. Timpul perineal a constat în colpoperineorafie posterioară cu miorafia ridicătorilor anali pentru a reduce dehiscenţa fantei uro-genitale.

REZULTATE

Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă. Nu s-au remarcat complicatii infecţioase, hemoragice sau tromboembolice. Micţiunile spontane s-a instalat odată cu suprimarea sondei vezicale, la 4 zile postoperator. Tranzitul intestinal s-a normalizat la 5 zile postoperator. Antibioticoterapia (Oxacilină, Gentamicină, Metronidazol), anticoagulantele şi antiagregantele, cât şi antianemicele au reprezentat medicatia de bază în postoperator. Pacienta s-a externat la 10 zile de la intervenţia chirurgicală, cu recomandările igieno-dietetice şi terapeutice specifice afecţiunii şi statusului hormonal. Examenele repetate la 3 şi 6 săptămâni postoperator nu au decelat elemente patologice subiective sau obiective (fig. 1, fig. 2).

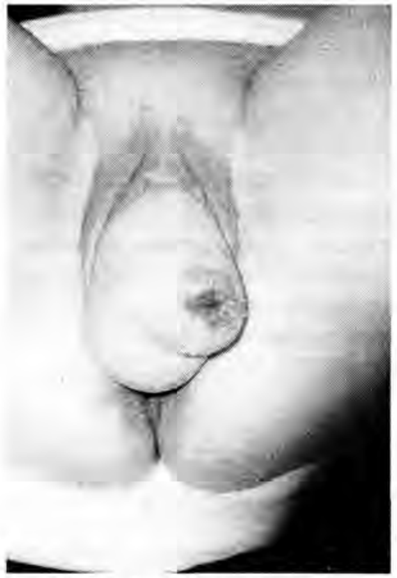


Fig.1. Aspect preoperator

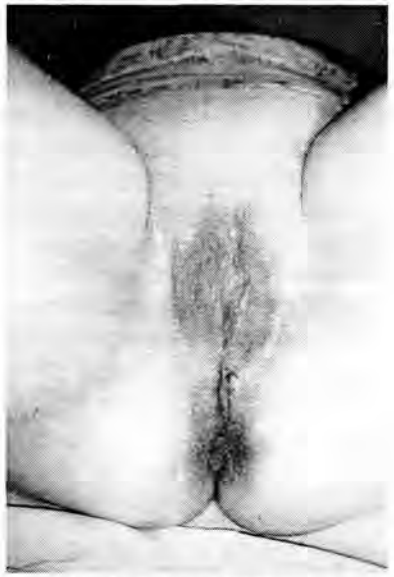


Fig. 2. Aspect postoperator

DISCUŢII

Tratamentul tulburărilor de statică pelvină este, mai întâi de toate, profilactic, deoarece, odată apărute, acestea sunt foarte dificil de tratat. Gosseline, Ameline şi Huguier (5) subliniază că “prolapsurile se produc, în general, la femei predispuse, cu ţesuturi de susţinere compromise”. S-a demonstrat că într-un mare număr de cazuri, ptoza exista chiar în momentul unei operaţii pentru histerectomie. Chirurgul, de multe ori, poate neglija simptomatologia subiectivă a bolnavei, considerând-o secundară, neglijând şi tratamentul chirurgical profilactic, necesar după o intervenţie ginecologică (ex. suspensia bontului vaginal după histerectomie). De aceea, este recomandat să se practice un examen complet şi atent al aparatului de susţinere, suspensie şi orientare la bolnavele ce urmează să suporte o intervenţie chirurgicală ginecologică (mai ales histerectomie). La femeile care au născut (chiar după naşteri uşoare), se poate depista frecvent un cistocel, mai mult sau mai puţin marcat, cistocel care se poate accentua după o histerectomie. De asemenea, laxitatea perineului reprezintă un element de alarmă. Diagnosticarea unui elitrocel este binevenită, în ciuda faptului că de obicei este ignorat. În toate situaţiile, chirurgul trebuie să adapteze tehnica sa, cu scopul de a rezolva afecţiunea ginecologică pentru care se intervine, dar să execute şi profilaxia sau cura ptozelor pelvi-perineale (6,7). Histerectomia subtotală interanexială nu este cea mai indicată tehnică la menopauză sau după 40 ani. Este obligatorie suspensia cervico-vaginală la ligamentele rotunde, sau colposacropexie şi cloazonarea pelvină ; nu se practică histerectomie subtotală când mobilitatea colului în sens cranio-caudal este crescută (8,9). Chiar histerectomia totală intracapsulară, ce realizează o bună profilaxie a prolapsului de dom vaginal, dar şi a elitrocelului, trebuie urmată de suspensia bontului vaginal ; de principiu abandonate, peritonizările în profunzimea bazinului şi cloazonările rectovezicale trebuie executate numai la nevoie (7,10,11,12,13,14,15). În cazul nostru, după disecţii dificile şi riscante vezico-rectale şi vaginale (timp de neevitat în prolapsul de boltă vaginală posthisterectomie), s-a practicat o suspensie de boltă vaginală (după rezecţie largă) total atipică: colposuspensie cu 4 fire neresorbabile la ligamentele Cooper (timp operator împrumutat din tehnica Burch pentru IUE, deoarece colposacropexia nu a fost posibilă), după care a urmat refacerea perineală a chingii ridicătorilor anali.

CONCLUZII

Orice operaţie pe cale abdominală câştigă aproape întotdeauna dacă este completată cu un timp vaginal. Se consideră că este inadmisibil ca, în cadrul chirurgiei moderne, un operator să se mulţumească cu o histerectomie, care lasă o boltă vaginală delabrată (6).

BIBLIOGRAFIE

1. Bhadauria S, Moser DK, Clement PHJ et al. Genital Tract Abnormalities and Female Sexual Function Impairment in Systemic Sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172, part I : 2.
2. Crauciuc E. Funcţia sexuală la femeile cu prolaps pelvi-perineal şi/sau incontinenţă urinară. *Br J Family Planning* (ed. lb. rom.) 1997 ; 2 : 2-3.
3. Weber AM, Walters MD, Schover LR, Mitchinson A. Sexual Function in Women with Uterovaginal Prolapse and Urinary Incontinence. *Obstet & Gynecol* 1995 ; 85(4) : 483-487.
4. Wyman JF. The Psichiatric and Emotional Impact of Female Pelvic Floor Dysfunction. *Curr Op Obstet & Gynecol* 1994 ; 6(4) : 336-339.
5. Kamina P. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. EMC Paris. *Instantanés médicaux* 1993 ; 113 : A-10.
6. Popescu I. *Reintervenţii pentru corectarea tulburărilor de statică pelvină după histerectomie*. Teză de doctorat. I.M.F. Iaşi, 1971, 14-18.
7. Porges RF, Smilen SW. Long-term Analysis of the Surgical Management of Pelvic Support Defects. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 6 : 171-175.
8. Shull BL, Capen CV, Riggs MW, Kuehl TJ. Preoperative and Postoperative Analysis of Site-specific Pelvic Support Defects in 81 Women Treated with Sacrospinous Ligament Suspension and Pelvic Reconstruction. *Am J Obstet & Gynecol* 1992 ; 166 : 1764-1767.
9. Colombo M, Maggioni A, Zanetta G, Vignali M, Milani R. Prevention of Postoperative Urinary Stress Incontinence After Surgey for Genitourinary Prolapse. *Obstet & Gynecol* 1996 ; 2 : 87-89.
10. Byck DB, Varner RE, Clough C. Urinary Complaints after Modified Burch Urethropexy : An Analysis. *Am J Obstet & Gynecol* 1994 ; 171 (6) : 1460-1462.
11. deVries MJ, vanDessel TH, Drogendijk AC, deHaas I, Huikeshoven FJ. short-term results and Long-term Patients Appraisal of Abdominal Colposacropexie for Treatment of Genital and Vaginal Vault Prolapse. *Eur J Obstet Gynecol & Reprod Biol* 1995 ; 59 (1) : 35-38.
12. Feyereisl J, Dreher E., Haenggi W, Zikmund J, Schneider H. Long-term Results after Burch Colposuspension. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 3 : 171-175.
13. Lecuru F, Taurelle R, Clouard C, Attal JP. Surgical Treatment of Genito-urinary Prolapses by Abdominal Approach. Results in a Continuous Series of 203 Operations. *Ann Chir* 1994 ; 48 (11) : 1009-1013.
14. Peacock LM, Wiskind AK, Wall LL. Clinical Features of Urinary Incontinence and Urogenital Prolapse in a Black Inner-city Population. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 6 : 171-174.
15. vanRijssel EJC, Trimbos JB, Booster MH. Mechanical Performance of Square Knots and Sliding Knots in Surgery : A Comparative Study. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 2 : 93-96.

TRATAMENTUL MINIM INVAZIV AL CHISTULUI HIDATIC PULMONAR ŞI PLEURAL

Şt.O. Georgescu[1], D. Lăzescu[1], L. Dubei[1], Felicia Crumpei[1], I. Stratan[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Chirurgie
2 Departamentul Radiologie, Clinica I Chirurgie
Spitalul de Urgenţă „Sf. Spiridon" Iaşi
3 Clinica ATI

MINIMAL INVAZIV TREATMENT OF PULMONARY AND PLEURAL HYDATIC CYST (Abstract) : The incidence of hydatic disease is increased in Balkan region and Eastern Europe. The global incidence in România is 5-6 cases of 100.000 populations. The etiological agent is *Taenia echinococcus*. The pulmonary localization is about 30% from all cases with hydatic disease. The only efficient treatment is represented by surgical intervention with minimal visceral and parietal destruction. We will present 4 cases with pulmonary and pleural hydatic cysts that were treated by minimally invasive techniques. New minimally invasive approaches are developed to reduce physical discomfort, to offer a better visibility intraoperator, for the esthetic aspect of incisions, shorten hospitalization and quickly socio-professional reintegration. The mean duration of hospitalization in these 4 cases was 8.5 days (limits between 7-12 days). The rate of complication and the necessary of analgesics were reduced. The medical treatment with Albendazol 10 mg/kg/day, 14 days in preoperator and 3 months postoperator period was followed by all patients. After discharge, imagistic evaluation in the first 24 months is very important. The results obtain was excellent and we consider that the minimally invasive surgery in the pulmonary hydatic diseases represent a better method of surgery treatment. **Key words** : TAENIA ECHINOCOCCUS, PULMONARY HYDATIC DISEASE, ALBENDAZOL, MINIMALLY INVASIVE TREATMENT

Boala hidatică, afecţiune cunoscută din antichitate, însă studiată abia la începutul secolului al XX-lea de către Feliz Deve, este o parazitoză provocată de *Taenia echinococcus*. Afectarea umană este un „impas parazitar" care întrerupe ciclul biologic al parazitului. Cu răspândire endemică în diferite zone geografice, în special în Zona balcanică şi Europa estică, boala afectează în România 5-6 persoane la 100.000 de locuitori. Datele statistice arată că în ţara noastră incidenţa acestei boli este în creştere, impunându-se aşadar măsuri urgente şi drastice de eradicare a echinococozei printr-un program naţional.

Boala hidatică poate afecta orice organ sau sistem. Cele mai frecvente localizări sânt cele hepatice (60%) şi cele pulmonare (30%). Diagnosticul este stabilit excepţional prin examen clinic, acesta fiind în general apanajul explorărilor paraclinice (ultrasonografia, radiografia convenţională, CT, explorările hematologice şi imunologice - imunofluorescenţa şi testul ELISA). în timp au existat multiple tentative de tratament medicamentos neconcludente. Datorită achiziţiilor moderne ale farmacologiei (mebendazol, albendazol) astăzi asistăm la un reviriment al tratamentului farmacologic obţinându-se sterilizări ale parazitului în

50-80% din cazuri după 3 luni de tratament. Sunt autori care raportează sterilizări de aproximativ 95% ale parazitului după 3 luni de tratament.

Tratamentul de elecţie a rămas cel chirurgical singurul care poate extirpa boala; în decursul timpului au fost descrise multiple metode de tratament chirurgical, unele conservatoare, altele radicale. Dintre metodele conservatoare amintim reducerea cu sau fără drenaj a chistului şi perichistectomia parţială cu drenaj, iar dintre cele radicale perichistectomia ideală şi rezecţiile viscerale. În ultimii 10 ani au fost propuse noi metode terapeutice minim invazive (percutane şi videoscopice) care ne-au incitat să le aplicăm.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul este retrospectiv şi a fost realizat în perioada 01.01.1999—01.04.2003. În această perioadă au fost internaţi şi trataţi pentru chist hidatic 281 de bolnavi, din care 240 pentru chist hidatic hepatic, 30 pentru chist hidatic toracic şi 11 pentru alte localizări. Din cei 30 de bolnavi cu localizare toracică au fost trataţi prin abord minim invaziv 4 bolnavi (13,33%). Din cele 4 cazuri (2 femei şi 2 bărbaţi), 3 erau pulmonare şi unul pleural. În 2 cazuri au existat localizări multiple: o femeie cu localizare pulmonară dreaptă, hepatică, splenică, supravezicală, fosa iliacă dreaptă şi un bărbat cu un chist hidatic pulmonar stâng, un chist hidatic pulmonar drept şi unul hepatic. Vârsta medie a fost de 59,5 ani (limite între 28 şi 77 ani).

REZULTATE

Obs. 1. Bolnava A.I. în vârstă de 28 ani a fost internată în clinica noastră pentru jenă toracică la inspirul profund, dispnee importantă la efort, diminuarea capacităţii de efort, palpitaţii. Radiologia convenţională (fig. 1) a evidenţiat o opacitate rotundă, bine delimitată, situată în lobul inferior stâng, segmentul paracardiac. Diagnosticul de chist hidatic pulmonar a fost confirmat de examenul imunologic, iar explorarea ecografică (fig. 1) şi CT (fig. 2) exclud alte localizări.

S-a intervenit chirurgical prin abord minim invaziv şi s-a identificat leziunea care era bine exteriorizată. După inundarea cavităţii pleurale cu apă oxigenată 10%, s-a practicat inactivarea chistului cu ser clorurat hiperton 30%, evacuarea acestuia şi perichistectomie parţială. Explorarea videoscopică intrachistică nu a evidenţiat prezenţa fistulei bronşice. Intervenţia s-a finalizat cu instituirea unui drenaj pleural aspirativ. Evoluţia postoperatorie a fost complicată de reapariţia unui pneumotorax compresiv după întreruperea aspiraţiei pleurale. S-a reintervenit chirurgical după 48 ore de la primul gest, de asemenea pe cale toracoscopică identificându-se o fistulă pleurobronşică în cavitatea posthidatică. Fistula a fost identificată şi suturată, ulterior evoluţia fiind simplă, externarea realizându-se după 8 zile de la reintervenţie.

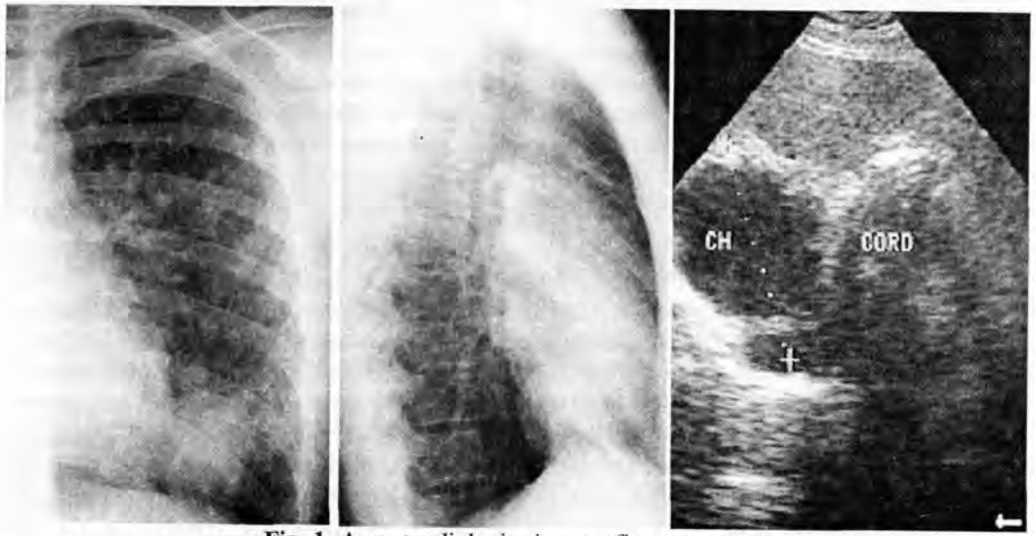


Fig. 1. Aspect radiologic şi ecografic preoperator

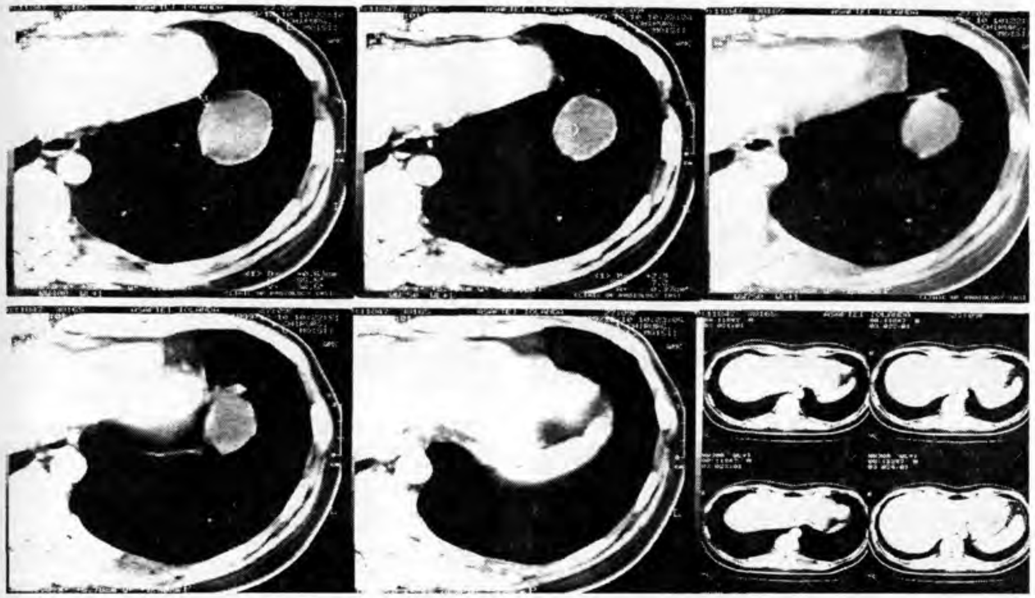


Fig. 2. Aspect computer-tomografic

Obs. 2. Bolnavul S.C. în vârstă de 65 de ani a fost internat pentru dureri în hipocondrul drept, inapetenţă, diminuarea capacităţii de efort, dispnee, balonare postprandială, greţuri, urticarie. Explorarea ecografică (fig. 4) a pus în evidenţă prezenţa unei formaţiuni lichidiene de 6/7 cm situată la nivelul segmentului VIII hepatic. La examenul radiologie convenţional (fig. 3) s-a pus

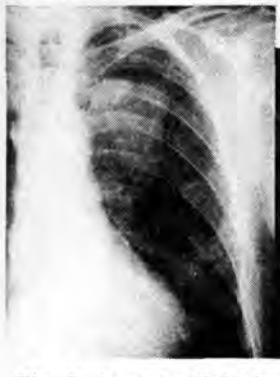


Fig. 3. Aspect radiologic preoperator

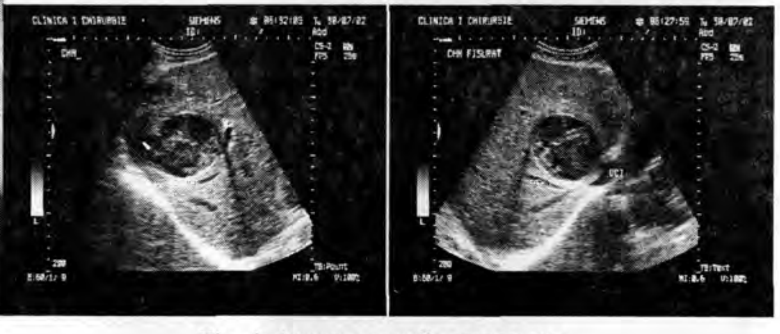


Fig. 4. Aspect ecografic preoperator

în evidenţă o formaţiune tumorală rotundă opacă de intensitate costală bine delimitată de aproximativ 7/8 cm situată în lobul pulmonar superior stâng, precum şi o formaţiune tumorală rotundă bine delimitată opacă de intensitate costală de 2/2 cm situată în lobul pulmonar inferior drept. Diagnosticul de chist hidatic pulmonar bilateral şi chist hidatic hepatic a fost confirmat prin examenul ecografic şi computer-tomografic, precum şi de hemoleucogramă (care arată creşterea procentului de eozinofile) şi testul ELISA.

S-a intervenit mai întâi toracoscopic, realizându-se pneumotoraxul explorator, explorarea suprafeţei pulmonare şi palparea cu pensa a acesteia, identificându-se chistul care nu avea exteriorizare, inundarea cavităţii pleurale cu apă oxigenată 10%, inactivarea chistului cu ser clorurat hiperton 30%, evacuarea conţinutului cu aspiratorul, extragerea proligerei, perichistectomie parţială. La explorarea videoscopică intrachistică şi hiperpresiunea realizată în căile aeriene s-a evidenţiat prezenţa unei fistule pleuro-bronşice care a fost suturată. Gestul a fost finalizat cu instituirea drenajului cavităţii pleurale. Evoluţia postoperatorie a fost simplă, bolnavul fiind externat la 6 zile postoperator cu recomandarea de a reveni pentru gestul chirurgical pe ficat. Chistul hidatic pulmonary drept fiind prea mic, nu a fost abordat chirurgical (s-a recomandat albendazol).

Obs. 3. Bolnava G.M. în vârstă de 69 de ani a fost internată în serviciul chirurgical pentru dispnee la efort, tuse iritativă, inapetenţă, scădere în greutate (aproximativ 4 kg în 3 luni), diminuarea capacităţii de efort. Explorarea ecografică abdominală (fig. 6, fig. 7, fig. 8, fig. 9) evidenţiază prezenţa a numeroase formaţiuni tumorale chistice la nivelul ficatului (segment VI-VII), splinei, supravezical şi în fosa iliacă dreaptă. La examenul radiologic convenţional (fig. 5) toracic s-a pus în evidenţă prezenţa unei formaţiuni tumorale opace de intensitate costală bine delimitată, situată la nivelul lobului pulmonar superior drept, care pe radiografia de profil se proiectează anterior.. Diagnosticul a fost confirmat de hemoleucogramă (care a arătat hipereozinofilie -38%), de examenul computer-tomografic (fig. 10, fig. 11), precum şi de testul ELISA. S-a recomandat din preoperator albendazol în doză de 800 mg/zi.

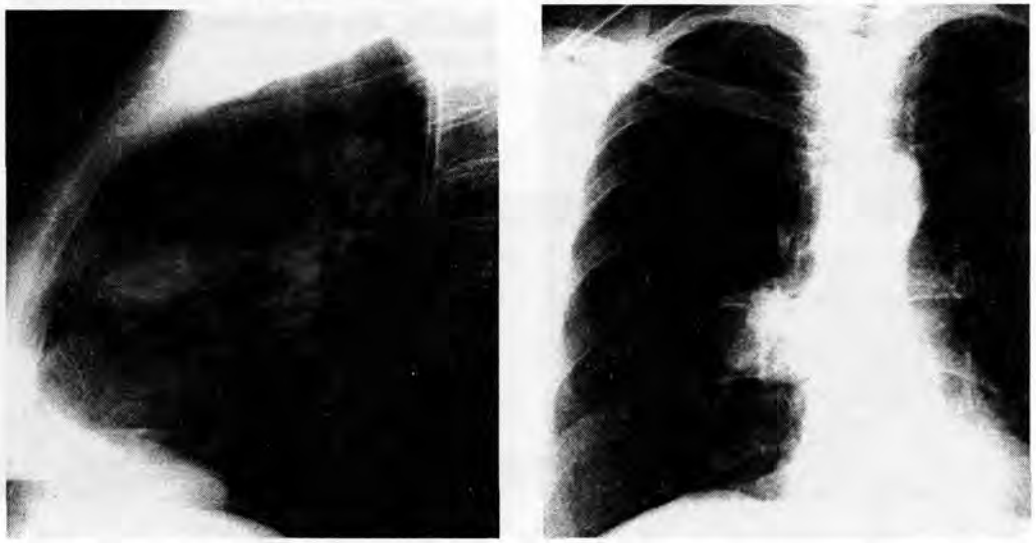


Fig. 5. Aspect radiologic preoperator

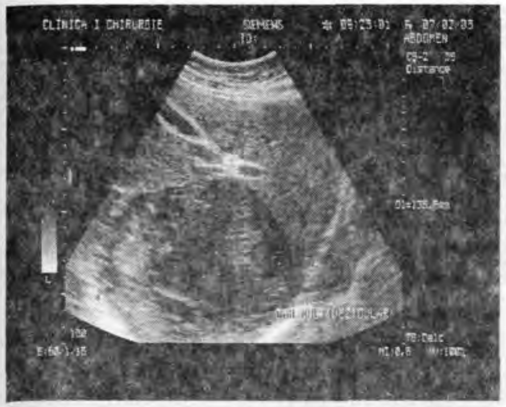


Fig. 6. Ecografie hepatică

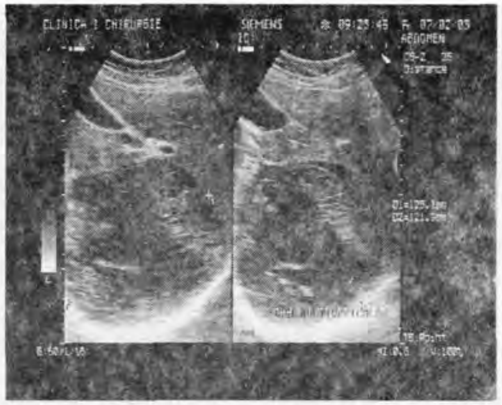


Fig. 7. Ecografie hepatică

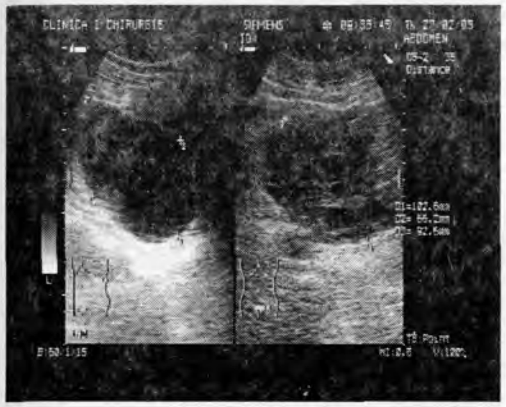


Fig. 8. Ecografie HCD

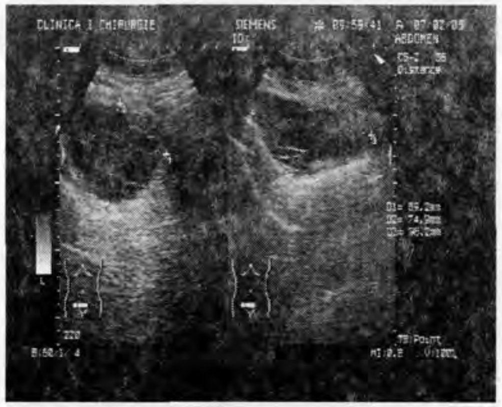


Fig. 9. Ecografie FID

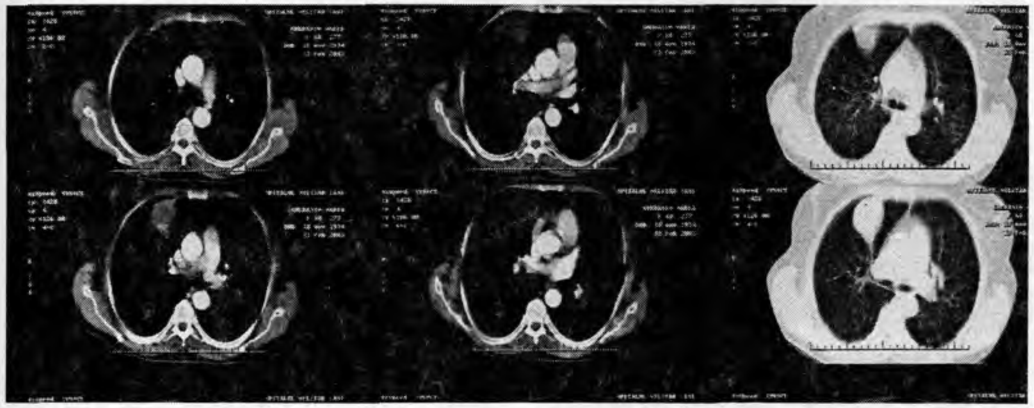


Fig. 10. Aspect computer-tomografic preoperator – secţiune toracică

S-a intervenit chirurgical prin abord minim invaziv mai întâi pentru chistul pulmonar (fig. 12) şi apoi pentru celelalte localizări (fig. 13) în cadrul aceleaşi şedinţe operatorii, cu excepţia chistului hidatic splenic care va fi rezolvat ulterior. S-a realizat camera de lucru prin insuflare de bioxid de carbon pe acul Veress în cavitatea pleu-

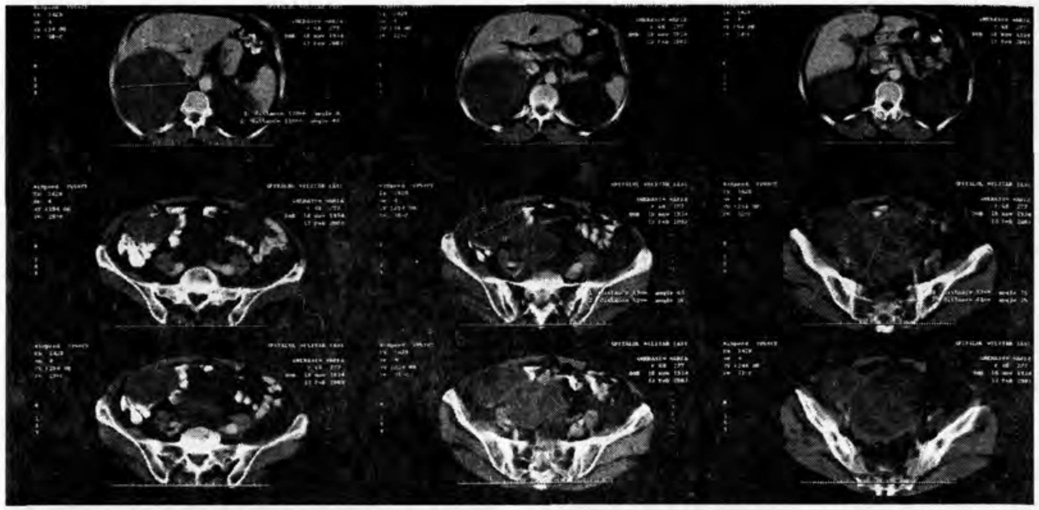


Fig. 11. Aspect computer-tomografic preoperatoc – secţiune abdomino-pelvină

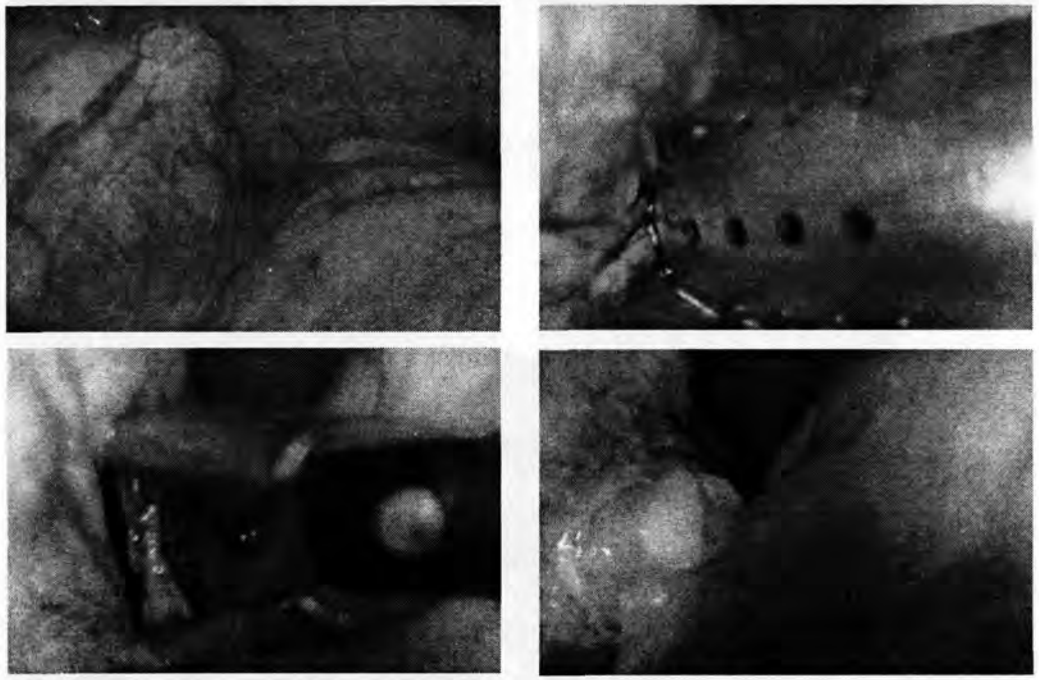


Fig. 12. Aspecte intraoperatorii toracoscopice

rală, apoi s-a inundat cavitatea cu apă oxigenată 10%, s-a inactivat chistul cu apă oxigenată 10%, s-a evacuat conţinutul prin aspiraţie, s-a practicat o mică operculectomie prin care s-a extras proligera, apoi s-a făcut explorarea cavităţii chistice şi s-a căutat o eventuală fistulă bronşică. Gestul a fost finalizat cu instituirea drenajului pleural aspirativ bipolar. Evoluţia postoperatorie a fost simplă din punctul de vedere al chistului pulmonar drenajul pleural fiind suprimat după 4 zile. Spitalizarea mai lungă s-a datorat chistului hidatic hepatic care s-a complicat cu apariţia unei fistule biliare. Aceasta s-a închis sub tratament conservator în 10 zile.

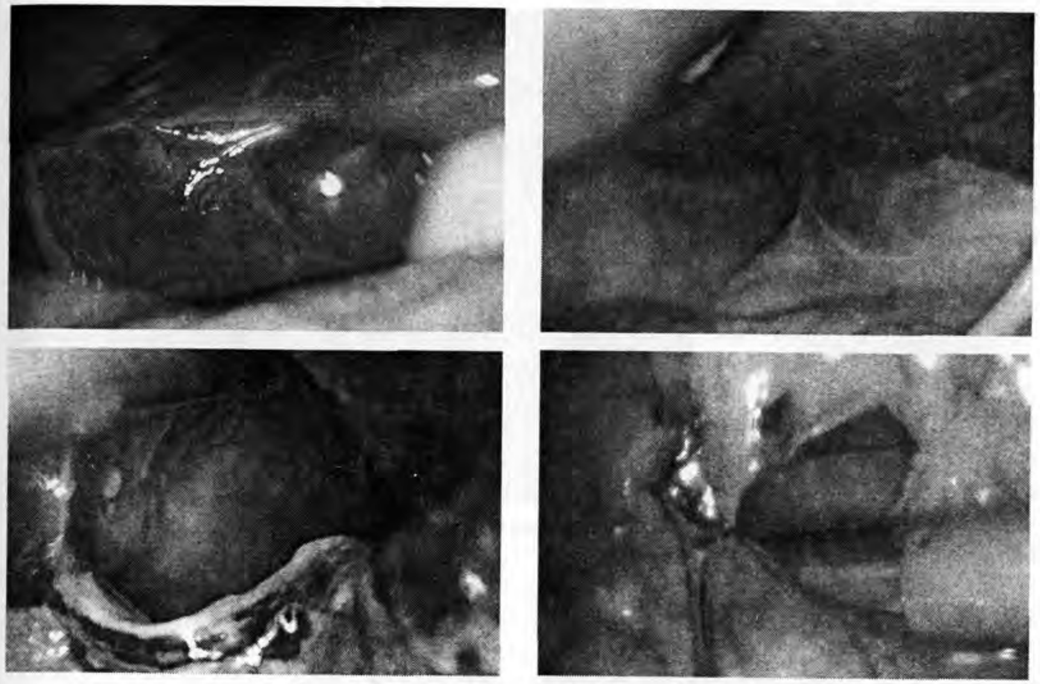


Fig. 13. Aspecte intraoperatorii laparoscopice

Obs. 4. Bolnavul P.N. în vârstă de 77 de ani s-a internat pentru dureri toracice în hemitoracele drept la inspirul profund, dispnee, diminuarea capacităţii de efort, fenomene urticariene sporadice. Dintre antecedentele sale patologice este important de amintit că a fost operat în urmă cu 2 ani prin toracotomie clasică pentru un chist hidatic pulmonar drept. Hemoleucograma, examenul ecografic (fig. 14), radiologic (fig. 14) şi testul ELISA confirmă diagnosticul de chist hidatic pleural. S-a practicat puncţia percutană şi inactivarea chistului cu ser clorurat hiperton 30%, urmată de evacuarea chistului şi extragerea proligerei pe trocar, gestul finalizându-se cu instituirea drenajului cavităţii restante. Evoluţia postoperatorie a fost simplă, externarea realizându-se la 7 zile postoperator.

Intraoperator nu au fost semnalate incidente sau accidente legate de scurgerile de conţinut hidatic. Este obligatoriu de căutat prezenţa eventualelor fistule pleuro-bronşice, manevră care nu este totdeauna facilă, drept dovadă apariţia în perioada postoperatorie a fistulei bronşice în ciuda hiperpresiunii realizate în căile aeriene în timpul gestului chirurgical. Sunt de remarcat dificultăţile de identificare a chisturilor centrale neexteriorizate.

Durata intervenţiei a fost mai mică decât în chirurgia clasică, iar vizibilitatea mult superioară. Postoperator s-a consemnat doar într-un caz persistenţa unui pneumotorax parţial stâng care s-a accentuat după sistarea aspiraţiei pleurale ceea ce a impus reintervenţia toracoscopică evidenţiindu-se prezenţa fistulei pleuro-bronşice realizându-se sutura acesteia. Durata medie de spitalizare postoperatorie pe cazurile noastre a fost de 8,5 zile (cu limite între 7 şi 12 zile). Pe lângă avantajul estetic, prin tehnica minim

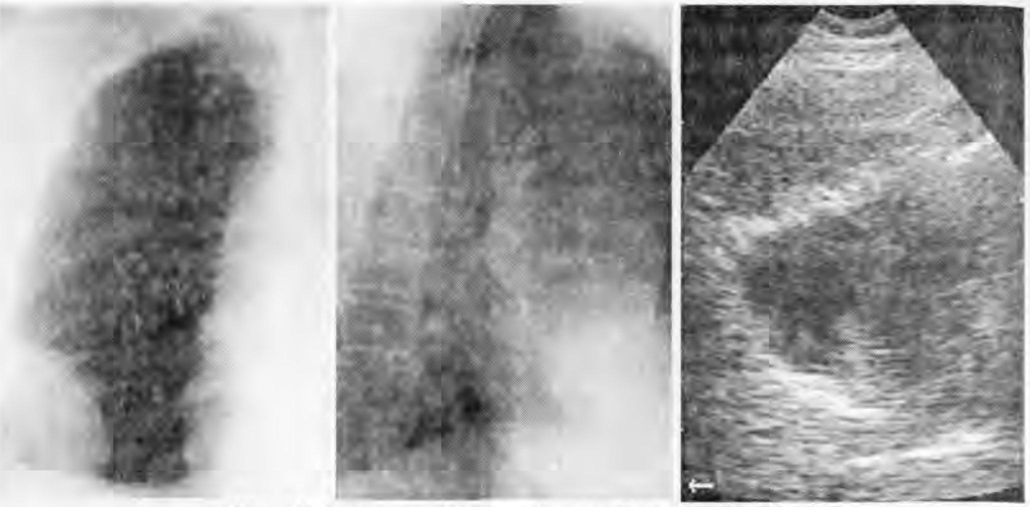


Fig. 14. Aspecte radiologice şi ecografice preoperatorii

invazivă durata de spitalizare este mult scurtată şi în consecinţă şi cheltuielile financiare, iar reintegrarea socio-profesională a bolnavilor este mult mai rapidă. Dispensarizarea imagistică postoperatorie ambulatorie este obligatorie şi evidenţiază evoluţia favorabilă cu dispariţia cavităţilor restante după aproximativ 10-12 luni.

DISCUŢII

Tehnicile minim invazive (percutane şi videoscopice) au binecunoscute avantaje care le-au impus în practica cotidiană. Aplicarea lor în cazul chistului hidatic a debutat în urmă cu aproximativ 12 ani (pentru cel hepatic) când Khoury (1991) şi Acunas (1992) au practicat drenajul percutan, iar Saglam (1992) a introdus reducerea cu drenaj pe cale laparoscopică. Datorită riscurilor alergic şi anafilactic, precum şi a riscului de diseminare cavitară a parazitului, aceste metode au fost privite cu reţinere. Seriile importante şi lucrările cu acest subiect lipsesc practic din literatură şi au fost luate ca model de studiu lucrările care au ca subiect abordul minim invaziv al chistului hidatic hepatic.

Totuşi în ciuda reţinerilor şi a incertitudinilor rezultatele obţinute până acum ne arată că boala hidatică toracică poate fi şi trebuie tratată minim invaziv. Apariţia noilor tipuri de aspiratoare a redus foarte mult riscul de diseminare hidatică. în plus medicamentele paraziticide noi apărute administrate pre- şi postoperator pot preveni recidivele hidatice. Perichistectomia parţială este cea mai practicată metodă de tratament pe cale toracoscopică datorită simplităţii sale. Are avantaje multiple printre care limitarea disecţiei la domul chistic evitând astfel riscul de hemoragie, plagă pulmonară sau de lezare a vaselor mediastinale. Nu au fost găsite lucrări care să arate accidente intraoperatorii.

în ce priveşte tehnica este importantă inundarea cavităţii pleurale cu substanţe scolicide în felul acesta evitându-se diseminarea în caz de scurgere de conţinut hidatic. Noi am utilizat ca substanţă scolicidă apa oxigenată 10% care are dezavantajul că este efervescentă şi determină modificarea vizibilităţii. Ca agent de inactivare a chistului am folosit în 2 cazuri apă oxigenată iar în celelalte 2 cazuri ser clorurat hiperton 30%. Pentru a evita ruperea chistului prin hiperpresiunea determinată de efervescenţa apei oxigenate, înainte de injectare a fost aspirată o cantitate mai mare de lichid hidatic şi a fost injectată aproximativ jumătate din cea aspirată.

Unii chirurgi utilizează ca agent scolicid Cetrimide®. Nu avem experienţă cu această substanţă şi nu ne putem pronunţa în legătură cu ea ; credem că cea mai bună variantă de inactivare este protejarea cavităţii cu apă oxigenată, iar inactivarea cu ser clorurat hiperton 30% sau apă oxigenată 10% utilizată cu prudenţă. Evacuarea conţinutului hidatic necesită un aspirator bun cu un calibru de cel puţin 10 mm, iar gestul chirurgical trebuie să se termine obligatoriu cu drenajul cavităţii pleurale eventual şi a cavităţii chistice. Această tehnică are inconvenientul că lasă pe loc o cavitate reziduală cu risc de abces secundar mai ales în prezenţa unei fistule pleuro-bronşice nerecunoscute intraoperator. Se impune din această cauză închiderea fistulelor bronşice prin sutură şi drenaj aspirativ.

De regulă evoluţia postoperatorie este simplă externarea realizându-se între 4 şi 9 zile, iar dispariţia cavităţii restante, dovedită prin urmărirea imagistică postoperatorie ambulatorie, se produce între 6 şi 20 de luni. în cazul cavităţilor restante mari (peste 200ml) este indicat drenajul aspirativ (presiune negativă de 250 mbar) care previne şi suprainfecţia. Recidiva hidatică a fost consemnată într-o statistică (Diez-1998) care a fost după cura laparoscopică a unui chist hidatic hepatic şi care a fost rezolvată tot pe cale laparoscopică.

Indicaţiile de elecţie a tratamentului toracoscopic pentru chistul hidatic sunt foarte clare şi se referă la chisturile hidatice pulmonare rupte şi evacuate în arborele bronşic şi în cele cu localizare corticală. Dacă se respectă indicaţia riscurile de accidente sunt practic nule. Nu au fost descrise decât accidente hemoragice (în localizările centrale) care au impus conversia pentru hemostază. Se pare că primul chist hidatic rezolvat pe cale toracoscopică a fost realizat de prof. Sârbu la Constanţa. Noi am rezolvat pe cale minim invazivă 4 cazuri de chist hidatic intratoracic univeziculare. Tehnica percutană presupune inactivarea parazitului şi evacuarea lichidului hidatic. Pentru distrugerea proligerei se introduce alcool absolut.

CONCLUZII

Boala hidatică toracică este o afecţiune invalidantă. Chirurgia clasică oferă o rezolvare a acesteia dar cu un sacrificiu visceral şi parietal important. Chirurgia minim invazivă reprezintă o soluţie fiabilă pentru rezolvarea acestei boli cu condiţia să se respecte indicaţia. Sacrificiul visceral şi parietal fiind minim, probabil că soluţia propusă de noi se va dovedi în viitor foarte eficientă şi credem că va fi folosită de cât mai mulţi chirurgi. Numărul de cazuri rezolvate toracoscopic existent în literatură este extrem de mic pentru a putea să ne pronunţăm în privinţa acestei metode ; de asemenea timpul scurs de la prima rezolvare pe această cale fiind scurt (4 ani) nu ne permite de aprecia rezultatele. Pe cazurile rezolvate de noi putem spune că rezultatele imediate sânt excepţionale. Durata de spitalizare în serviciul de reanimare scurtată la aproximativ 24 ore, durata totală de spitalizare postoperatorie mult scurtată, durerea minimă postoperatorie, aspectul estetic, reintegrarea socio-profesională rapidă sânt parametrii care o recomandă ca metodă de ales în faţa acestei boli. Toate aceste avantaje pledează pentru introducerea acestei metode pe scară largă.

BIBLIOGRAFIE

1. Alper A, Emre A, Arcali K, Bilge O, Ozden I, Ariogul O. Laparoscopic treatment of hepatic hydatic cysts. *Laparoendosc Surg* 1996 ; 6 (1) : 29-33.

2. Alper A, Emre A, Hazar H et al. Laparoscopic surgery of hepatic hydatic disease: iniţial results and early follow-up of 16 patients. *World J Surg* 1995; 19: 725-728.
3. Burlui D, Roşca M. *The surgery of hepatic hydatic cyst*. Bucureşti: Ed. Medicală, 1977.
4. Cuneyt K. Evacuation of Hydatic Liver Cysts Using Laparoscopic Trocar. *World J Surg* 2002; 26 (11): 1324-1327.
5. Ertem M, Uras C, Karahasanoglu T, Erguney S, Alemdaroglu K. Laparoscopic approach to hepatic hydatic disease. *Dig Surg* 1998; 15 (4): 333-336.
6. Khoury G, Jabbour-Khoury S, Bikhazi K. Results of laparoscopic treatment of hydatic cysts of liver. *Surg Endosc* 1996; 10 (1): 57-59.
7. Marks J, Mouiel J, Katkounda N, Gugenheim J, Fabiani P. Laparoscopic hepatic surgery. A report on 28 patients. *Surg Endosc* 1998; 12 (4): 331-334.
8. Saglam A. Laparoscopic treatment of liver hydatic cysts. Surg *Laparosc Endosc* 1996; 6 (1): 16-21.
9. Verma M, Bose SM. Laparoscopic treatment of hepatic hydatic cyst. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8 (4): 280-282.

NOUTĂŢI

ASPECTE TEMPORALE ALE ACTIVITĂŢII ANTIPLACHETARE A EXTRACTELOR DE CEAPĂ

Compuşii organosulfuraţi din extractele de ceapă se formează în urma acţiunii aliinazei asupra S-alk(en)il-cistein sulfoxizilor, inhibă agregarea trombocitelor şi, ca urmare, au rol benefic în bolile cardio-vasculare. Agregarea plachetară este indusă de diferiţi agonişti ca ADP, colagen, tromboxan. În mod surprinzător, extractele obţinute din sucul de ceapă prezintă un vârf pentru acţiunea de agonist al agregării plachetare (AFP) şi un vârf al acţiunii de inhibare a trombocitelor (PIP). AFP a avut o valoare minimală la 30 minute şi a dispărut după 120 minute, în timp ce PIP a crescut în extractele de ceapă de tip “aged” şi nu a dispărut după 30 minute la 25^0C. Aceasta sugerează că *in vitro* acţiunea de inhibare a trombocitelor de către compuşii organosulfuraţi e dependentă de timp. Extractele de ceapă proaspăt preparate au fost incubate cu un scavenger pentru ADP şi s-a constatat că AFP a dispărut, ceea ce sugerează că răspunsul s-ar putea datora ADP-ului din extractele de ceapă (Osmont KS, Arnt CR, Goldman IL. *Plant Foods for Human Nutrition* 2003; 58 (1): 27-40).

Gabriela Tătărîngă

STUDIUL MORTALITĂŢII LA PACIENŢII TRATAŢI CU OMEPRAZOL

Un studiu recent a evaluat siguranţa tratamentului de lungă durată cu inhibitori ai secreţiei gastrice. Au fost incluşi 17 489 pacienţi; dintre aceştia 12 703 bolnavi au primit mai multe medicamente antisecretorii, 8 097 doar Omeprazol (65,6%); 3 097 pacienţi au decedat. Mortalitatea a fost ridicată în primul an, dar s-a diminuat în al patrulea an de supraveghere, având drept cauze neoplaziile, afecţiunile circulatorii şi bolile respiratorii; mortalitatea datorată afecţiunilor digestive a persistat. Rata ridicată a mortalităţii datorată cancerului gastric, colonic şi rectal, traheal, bronhic şi pulmonar, înregistrată în primul an, s-a diminuat semnificativ în cel de-al patrulea an, excepţie făcând cancerul esofagian. Nu s-a stabilit nici o corelaţie cu numărul de reţete cu Omeprazol primite. Concluzii: creşterea mortalităţii asociate tratamentului cu Omeprazol se datorează bolilor preexistente, incluzând afecţiunile severe esofagiene preexistente; nu s-a evidenţiat o mărire a riscului pentru adenocarcinomul esofagian la pacienţii care la luarea în evidenţă nu prezentau nici o leziune a mucoasei esofagiene (Bateman DN, Colin-Jones D, Hartz S et al. Mortality study of 18 000 patients treated with omeprazole. *Gut* 2003; 52 (7): 942-946).

Gabriela Balan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

LIMFOM NON-HODGKIN PRIMAR PLEURO-PULMONAR

Carmen Monica Pop[1], Ruxandra-Mioara Gherasim[1], C.D. Zamora[1], Milena Adina Man[1], Monica A.T. Goron[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Iuliu Haţieganu"Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de
2 Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie „Leon Daniello" Cluj-Napoca

PRIMARY PLEUROPULMONARY NON-HODGKIN LYMPHOMA (Abstract): Primary pleuro-pulmonary non-Hodgkin lymphomas are very rare tumors, possibly under diagnosed, with a very long, frequently asymptomatic evolution. The authors present the diagnosis difficulties of such pathology, in a particular case, which was diagnosed only by open biopsy and immunohystochemical analysis of tissue fragments. Chemotherapy and radiotherapy determined a favorable course of the disease. **Key words**: LYMPHOMA, BIOPSY, IMMUNOHYSTOCHEMIE

Localizarea pleuro-pulmonară a limfoamelor non-Hodgkiniene este, de regulă, rezultatul unor forme agresive ale acestora, care secundar (prin contiguitate sau diseminare hematogenă) ajung la acest nivel. Localizarea primitivă este excepţională (1).

Pacientul V.T., de 42 ani, fumător a 20 pachete/an până în ianuarie 2001, fără antecedente semnificative, s-a prezentat în serviciul nostru în aprilie 2002 prezentând dispnee mixtă moderată de efort, dureri difuze la nivelul hemitoracelui stâng, transpiraţii profuze, astenie, inapetenţă şi scădere ponderală de 8 kg în ultimele 3 luni. Afirmativ, această simptomatologie a debutat insidios în urmă cu 2 ani, însă intensitatea redusă a simptomelor nu a determinat bolnavul să se prezinte într-un serviciu medical. Examenul obiectiv la internare a relevat matitate la percuţia a 2/3 inferioare ale hemitoracelui stâng, cu abolirea la acest nivel a murmurului vezicular atât anterior cât şi postero-lateral. Nu au existat alte modificări patologice semnificative. Bilanţul biologic a evidenţiat: un sindrom inflamator nespecific, persistent (VSH=35-66 mm/h) şi valori ridicate ale LDH-ului seric (396 mg%). Din punct de vedere imunologic, în dinamică, s-au observat hipergammaglobulimie (γ-globulinele: 49,92%), creşterea marcată şi persistentă a imunoglobulinelor, în special de tip IgM (900UI/ml) şi valori crescute ale α_2-microglobulinei serice (143mg%). Imunelectroforeza serică a pus în evidenţă o gammapatie monoclonală de tip IgM (lanţuri uşoare κ), fără a se evidenţia prezenţa acestora şi la imunelectroforeza urinară, efectuată în paralel. Serologia pentru HIV şi VDRL-ul au fost negative. Radiografiile pulmonare efectuate în dinamică au relevat o opacitate masivă, ce ocupă aproape tot hemitoracele stâng şi opacifierea sinusului costo-diafragmatic drept (fig.1).

S-au efectuat Î20 toracocenteze, în scop diagnostic şi terapeutic, repetate datorită caracterului recidivant al pleureziei, evacuându-se cvasicomplet, la interval de 2-3 zile, aproximativ 1000 ml/manoperă de lichid serocitrin, nefetid. Analizele lichidului pleural au indicat prezenţa unui exsudat, cu valori crescute ale gammaglobulinelor, complexelor imune, imunoglobulinelor de tip IgM (1450 mg%), LDH-

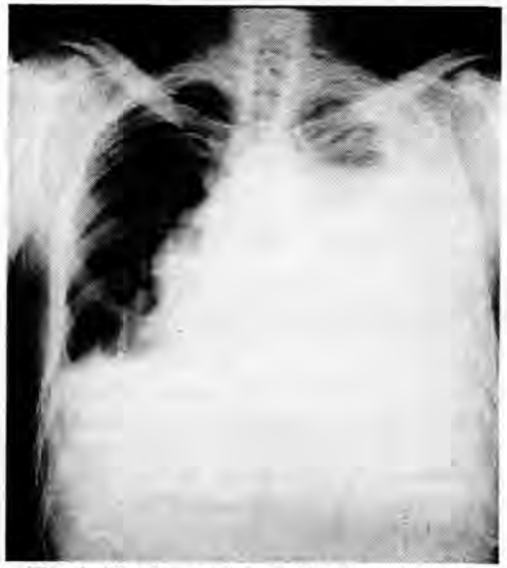


Fig. 1. Imagine radiologică în dinamică care relevă opacifierea hemitoracelui şi sinusului costo-diafragmatic drept

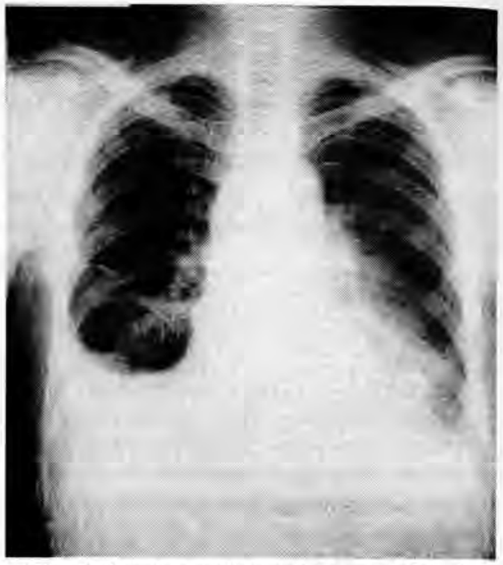


Fig. 2. Imagine radiologică de control după toracocenteze repetate

ului (260 mg%) şi α_2-microglobulinei pleurale. Examenul citologic al lichidului a evidenţiat numeroase limfocite mici (92%), celule mezoteliale şi hematii. Examenul bacteriologic pentru BK al lichidului pleural a fost negativ. Radiografia pulmonară efectuată la finele a numeroase toracocentenze, a evidenţiat un parenchim pulmonar fără modificări patologice semnificative, menţinându-se minima colecţie lichidiană dreaptă (fig.2). Atât fibrobronhoscopia, cât şi limfoscintigrafia bipedioasă cu Tc-99m şi ecografia abdominală au fost în limite normale, neevidenţiind aspecte patologice. S-a efectuat un examen CT toraco-abdominal cu contrast oral, care în afara modificărilor radiologice descrise, a evidenţiat câteva adenopatii infracentimetrice nespecifice. Suspicionându-se un proces limfoproliferativ, s-a efectuat o toracotomie *a minima* stângă, cu biopsie pleurală deschisă şi biopsie pulmonară lingulară stângă. Parenchimul pulmonar şi pleura prezentau infiltrate limfocitare, pe alocuri dispuse în foliculi. Imunohistochimia fragmentelor prelevate a relevat prezenţa CD_{20+} pe majoritatea celulelor şi focal, CD_{79+}. Pe baza acestor rezultate s-a pus diagnosticul de limfom primar pleuro-pulmonar non-Hodgkin difuz cu celule mici. S-a instituit tratament polichimioterapic, sub care evoluţia clinico-biologică a pacientului a fost favorabilă, singurele simptome persistente fiind transpiraţiile profuze şi o uşoară stare de astenie. La 6 luni de la încheierea tratamentului oncologic evoluţia bolii rămâne net favorabilă.

DISCUŢII

Limfoamele bronhopulmonare primitive sunt limfoproliferări clonale, care se dezvoltă având ca punct de plecare ţesutul limfoid asociat mucoasei bronşice (1), fără dovezi imagistice de limfom mediastinal sau localizări extratoracice anterioare sau concomitente (2). Sunt tumori foarte rare, reprezentând sub 1% din totalitatea limfoamelor maligne şi 0,5-1% din tumorile primare pulmonare. Pot apare la orice vârstă, cu o frecvenţă mai ridicată la vârste înaintate; incidenţa este egală la ambele sexe. Uneori, în antecedentele bolnavilor pot fi prezente afecţiuni autoimune ce constituie un factor favorizant al bolii (1,2).

Dat fiind particularităţile cazului nostru, discuţiile se vor axa în principal, pe limfoamele pleuro-pulmonare cu grad redus de malignitate. Ele reprezintă tipul histologic cel mai des întâlnit, 87% din limfoamele primitive fiind alcătuite în principal din limfocite mici, limfocite de tip centrocitic şi limfocite plasmocitoide (4). Fenotipul predominat este de tip B. Evoluţia bolii este obişnuit asimptomatică, limfomul fiind prin urmare descoperit întâmplător, cu ocazia unei radiografii pulmonare standard. În 30-50% din cazuri, pot fi prezente simptome respiratorii nespecifice, însoţite sau nu de manifestări generale (5). În general, interesarea pleurală e rară, fiind mai des întâlnită în limfoamele cu înaltă malignitate (6). Intervalul dintre primele manifestări clinice sau radiologice şi momentul diagnosticului poate fi extrem de lung, de la câteva luni, până la câţiva ani, aspect confirmat şi de cazul prezentat. Imaginea radiologică cel mai des întâlnită (50-90%) este opacitatea alveolară, adesea fluu delimitată. Aspectul de opacităţi reticulonodulare difuze este mai puţin întâlnit, predominând la pacienţii simptomatici (2,6). Tomografia computerizată toracică poate aduce informaţii superioare radiologiei în cazul unei afectări pulmonare difuze sau când există adenopatii mediastinale infracentimetrice (4).Aspectul endobronşic relevat prin fibrobronhoscopie este cel mai adesea normal, uneori se poate evidenţia o îngroşare difuză inflamatorie a mucoasei bronşice sau stenoze etajate (6). De multe ori însă, în absenţa unor leziuni specifice, unica modalitate de diagnosticare a bolii rămâne biopsia pleuro-pulmonară cu prelevarea de fragmente şi analiza lor histopatologică şi imunohistochimică (5). La 1/3 din cazuri poate apare o gammapatie monoclonală (4), întunecând prognosticul bolii. În concluzie, diagnosticul pozitiv al acestor limfoame este, prin excelenţă, unul histopatologic, completat de informaţiile obţinute prin tehnici de imunohistochimie şi biologie moleculară. Diagnosticul diferenţial trebuie făcut, în primul rând, cu celelalte forme histopatologice de limfoame maligne pleuro-pulmonare sau cu limfoamele hodgkiniene. Pentru stadializare se foloseşte clasificarea Ann Arbor, identică cu cea utilizată în limfoamele hodgkiniene (6). Prognosticul este bun, cu o supravieţuire de peste 90% la 5 ani (4). La ora actuală, nu există un protocol terapeutic standard în tratamentul acestor limfoame. Chimioterapia, radioterapia, chirurgia şi chiar abstinenţa terapeutică, sunt modalităţi posibile de tratament. Am prezentat acest caz, pentru a atrage atenţia asupra unei patologii rare, care de obicei evoluează asimptomatic, cu un tablou clinic proteiform şi nespecific, punând mari probleme de diagnostic pozitiv şi diferenţial.

BIBLIOGRAFIE

1. Solal-Celigny P, Darne C, Brousse N. *Lymphomes pulmonaires*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 6-002-H-10, Paris, 1987, 205-207.
2. Aubier M, Fournier M, Pariente R. *Pneumologie*. Paris : Flammarion Medicine-Sciences, 1996 ; 553-561.
3. Cadranel J, Antoine M, Belloco A, Bernaudin JF. Lymphome pulmonaire primitif. *Rev Mal Resp* 1997 ; 14 : 73-92.
4. Cordier JF, Chailleux E, Lauqued et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmunocompromised patients. *Chest* 1993 ; 103 : 201-208.
5. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lungs : morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathol* 1990 ; 16 : 519-531.
6. Oltean G, Simu G. *Limfoamele maligne*. Tg. Mureş : Ed. Veritas, 1997, 26-140.

COMPARAREA MEDIILOR POPULAŢIILOR FOLOSIND STATISTICA ANOVA

L.V. Boiculese[1], Doina Azoicăi[2], Elena Rezuş[3], C. Rezuş[4], Olivia Dorneanu[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Informatică Medicală şi Biostatistică
2 Disciplina de Epidemiologie
3 Disciplina de Reumatologie şi Balneofizioterapie
4 Clinica a III-a Medicală - Cardiologie
5 Disciplina de Microbiologie

COMPARING THE POPULATIONS MEANS USING ANOVA STATISTICS (Abstract): ANOVA is the abbreviation of the ANalisys Of VAriance. It was developed for inferences concerning more than two populations. The tested hypothesis is the equality of the means of several normal populations. Some mathematical aspects are presented and also advantages and drawbacks of the method are marked out. Finally a practical example (implementing the ANOVA test) using the SPSS statistical software and also Microsoft Excel are shown. **Key words**: ANOVA, POPULATION MEAN, STATISTICAL HYPOTHESIS

În statistică, obiectul fundamental constă în luarea unei decizii pe baza unui eşantion dintr-o populaţie, sau pe baza mai multor eşantioane din populaţii diferite. Datorită faptului că nu se lucrează cu datele din întreaga populaţie, apare o incertitudine, care implică anumite aproximări asupra parametrilor de studiu. Se doreşte luarea unei decizii corecte cu o încredere cât mai mare, bazată pe rezultatele prezente în cadrul eşantioanelor. Ca exemple medicale putem menţiona verificarea existenţei diferenţei semnificative între diferite tratamente aplicate bolnavilor.

În cazul testelor de ipoteză (de exemplu: mediile sunt egale), se definesc statistici matematice (funcţii matematice) care ajută la verificarea cu o anumită probabilitate definită ca satisfăcătoare, a ipotezei emise (95% încredere în test, respectiv 5% probabilitatea acceptată a erorii)(1,2).

Se utilizează ipoteza nulă - *mediile sunt egale*, definită matematic: H0: $\mu 1=\mu 2$, iar ipoteza alternativă este - *mediile sunt diferite*, cu forma: H1: $\mu 1 \neq \mu 2$.

Dacă avem mai mult de două populaţii în studiu, şi anume P1, P2, ...Pk, (k reprezintă numărul de populaţii) se pune problema verificării existenţei sau nu a egalităţii mediilor. O metodă ar consta în compararea a două câte două populaţii în toate combinaţiile de elemente diferite posibile. Aceasta ar necesita compararea P_1 cu P_2, P_1 cu P_3, ...P_1 cu P_k, apoi P_2 cu P_3, iar în final P_{k-1} cu P_k. Numărul total de variante pentru testare este $(k-1)+(k-2)+...+1=k\cdot(k-1)/2$. Se observă o creştere geometrică a numărului de teste cu creşterea numărului de populaţii de studiu. Apare un dezavantaj al acestei metode, prin multiplicarea neliniară a calculelor necesare.

În efectuarea unui test statistic se doreşte a se minimiza pe cât posibil eroarea de tip I ce constă în neacceptarea ipotezei nule H0 - egalitatea mediilor, chiar dacă în realitate aceasta este adevărată. O dată cu creşterea

numărului de teste statistice această eroare poate să implice la rândul său rezultate greşite. În aceste condiţii se observă încă un dezavantaj al acestei metode, deci o ineficienţă în comparare a două câte două eşantioane din populaţii.

Testul ANOVA verifică utilizând o statistică de tip Fisher ipoteza H0: mediile populaţiilor sunt egale, cu alternativa H1: măcar una dintre medii este diferită de celelalte (1,2,3,4,5,6).

Matematic putem utiliza relaţiile:

H0: $\mu 1=\mu 2=...=\mu k$, k reprezintă numărul de populaţii de studiu, sau numărul de eşantioane.

H1: există cel puţin un i şi un j pentru care $\mu i \neq \mu j$, cu *i* şi *j* din domeniul $\overline{1,k}$.

Verificarea ipotezei H0 se realizează folosind analiza dispersională care face apel la studiul variaţiei unei variabile în raport cu factorii de influenţă.

Şi în domeniul medical această tehnică statistică ANOVA se foloseşte cu succes în verificarea egalităţii mediilor diferitelor populaţii de interes. Analiza varianţei este o generalizare a testului „T", cunoscut şi cu numele de testul Student. Pentru cazul în care avem doar două eşantioane de comparat, analiza ANOVA va echivala cu testul T, iar valoarea statisticii Fisher: F calculat, va fi egală cu valoarea (T calculat)^2 din testul Student. Evident interpretarea asupra egalităţii sau nu a mediilor este aceeaşi.

ANALIZA UNIFACTORIALĂ ANOVA

Variaţia totală a unui ansamblu de date grupate pe eşantioane (ce reprezintă aceeaşi variabilă de studiu notată X), este descompusă pe componente definite după cauzele acesteia (de exemplu tratamente diferite), care apoi se compară folosind o statistică specifică (în cazul ANOVA ditribuţie tip Fisher), decizâmdu-se în final dacă factorii cauză au sau nu influenţă semnificativă asupra variabilei X (2,3).

Se consideră în acest caz un singur factor cauză ce există în variaţia datelor şi de asemenea o componentă numită reziduu ce reprezintă eroarea în variaţie, datorată elementului aleatoriu. Factorul cauză poate fi exprimat prin mai multe grupări sau eşantioane. Tratamentul, spre exemplu, poate fi factor cauză, acesta fiind de diferite tipuri, T1,T2 ... Tk.

Tabelul I reprezintă setul sistematizat de date de analizat pentru k tratamente. Fiecare eşantion din cele k, este compus din n valori numerice ale variabilei de studiu (X poate fi glicemie, presiune arterială etc.).

În cadrul tabelului s-au folosit următoarele notaţii:

n - reprezintă volumul eşantionului (numărul de elemente din eşantion); k - este numărul de eşantioane.

Valoarea medie pe eşantionul j este:

$$\overline{xj}=\sum_{i=1}^{n} xij \Big/ n$$

TABELUL I

K eşantioane de volum n din cadrul testului ANOVA

		1, 2, 3, …… k	Total
Volum eşantion	1	x_{11}, x_{12} ………… x_{1k}	$\sum_{j=1}^{k} x_{1j}$
	2	x_{21}, x_{22} ………… x_{2k}	
	3		
	.	………………………	………
	.		
	n	x_{n1}, x_{n2} …………… x_{nk}	$\sum_{j=1}^{k} x_{nj}$
Medii		$\overline{x1}$, $\overline{x2}$ …………… $\overline{xk}$	$\overline{x}$

Valoarea medie pe toate eşantioanele:

$$\overline{x}=\sum_{j=1}^{k}\sum_{i=1}^{n}xij\Big/(n\cdot k)$$

Variaţia fiecărei valori xij faţă de medie poate fi descompusă astfel:

$$xij-\overline{x}=(xij-\overline{xj})+(\overline{xj}-\overline{x})\ (1)$$

Vom ridica la pătrat şi vom suma după i şi j.

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{x}\right)^2=\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{xj}\right)^2+$$
$$2\cdot\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{xj}\right)\cdot\left(\overline{xj}-\overline{x}\right)+\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(\overline{xj}-\overline{x}\right)^2 \quad (2)$$

Termenul doi din membrul doi este de valoare 0:

$$2\cdot\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{xj}\right)\cdot\left(\overline{xj}-\overline{x}\right)=$$
$$2\cdot\sum_{j=1}^{k}\left(\overline{xj}-\overline{x}\right)\cdot\sum_{i=1}^{n}\left(xij-\overline{xj}\right) \quad (3)$$

$$\sum_{i=1}^{n}\left(xij-\overline{xj}\right)=\sum_{i=1}^{n}xij-\sum_{i=1}^{n}\overline{xj}=$$
$$\sum_{i=1}^{n}xij-n\cdot\overline{xj}=0 \quad (4)$$

Astfel egalitatea (2) devine (5)

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{x}\right)^2=\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{xj}\right)^2+\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(\overline{xj}-\overline{x}\right)^2$$

Observând că ultimul termen nu are componentă ce depinde de i obţinem (6):

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{x}\right)^2=\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{k}\left(xij-\overline{xj}\right)^2+n\cdot\sum_{j=1}^{k}\left(\overline{xj}-\overline{x}\right)^2$$

Relaţia (6) exprimă variaţia totală ca suma dintre variaţia intragrupe (reziduală sau eroare) şi variaţia intergrupe (sau dintre eşantioane, datorată factorului cauză). Aceasta poate fi scrisă prescurtat: $V_T = V_R + V_F$ (7)

V_R – este variaţia reziduală ce se datorează factorilor aleatori. Este o eroare şi nu depinde de media generală pe toate eşantioanele.

V_F – exprimă diferenţele dintre eşantioane astfel factorul cauză putându-şi imprima efectul (notată şi cu V_E în unele publicaţii).

Deoarece se lucrează cu eşantioane trebuie să realizăm o estimare a acestor variaţii pentru a exprima varianţa. Se face apel la numărul gradelor de libertate ce se calculează funcţie de volumul eşantioanelor şi de numărul acestora (depinde de n şi k).

Estimatorul varianţiei intragrupe (sum of square within groups): $(S_R)^2=\dfrac{V_R}{n-k}$

Estimatorul varianţei intergrupe (among groups; between groups): $(S_E)^2=\dfrac{V_F}{k-1}$

În formulele precedente n-k respectiv k-1 reprezintă gradele de libertate.

Pentru a verifica ipoteza H0 (mediile sunt egale), se calculează în final raportul dintre estimatorul varianţei intergrupe şi estimatorul varianţei intragrupe:

$$F\,calculat=\frac{(S_E)^2}{(S_R)^2}\ (8)$$

Statistica calculată respectă o distribuţie de tip Fisher (F), cu $\partial_1=k-1$ respectiv $\partial_2=n-k$ grade de libertate, dacă sunt îndeplinite următoarele condiţii (2,3,6):

1 – eşantioanele aleatoare sunt prelevate din populaţii într-o manieră independentă (este condiţia de independenţă);

2 – se consideră populaţiile de lucru ca fiind distribuite normal, deci respectând curba Gauss-Laplace;

3 – varianţele populaţiilor se consideră ca fiind egale, aceasta este condiţia de homoscedasticitate. Analiza se bazează pe estimarea varianţelor datorate factorilor cauză. Dacă ar exista din momentul iniţial variante diferite ale populaţiilor atunci această metodă nu ar scoate în evidenţă efectul factorului presupus cauzator de modificare a mediei. În concluzie egalitatea varianţelor populaţiilor (homoscedasticitatea) este o condiţie necesară.

Este evident că aceste condiţii trebuie respectate şi verificate deoarece în caz contrar rezultatul testului nu este concludent.

Metoda de analiza a varianţelor poate fi aplicată şi eşantioanelor de volume diferite necesitând modificări specifice formulelor de calcul.

Dacă variaţia datorată factorului cauză va fi într-o anumită proporţie mai mare decât variaţia datorată factorilor aleatori atunci raportul F calculat va fi şi el de valoare mare. Aceasta va reflecta o diferenţă semnificativă între populaţii şi astfel ipoteza H0 va fi respinsă, mediile considerându-se ca fiind diferite.

În luarea deciziei se face apel la valorile tabelate ale distribuţiei Fisher cu un nivel de semnificaţie $\alpha=p=0.05$ şi cu $\partial 1$ respectiv $\partial 2$ grade de libertate. Corespunzător raportului F calculat se prezintă şi $p_{calculat}$ ce este probabilitatea dedusă din F ($p_{calculat}$ se mai notează şi Sig.).

Pentru un nivel de semnificaţie de 5% (sau 0,05) acceptat ca satisfăcător, decizia se ia astfel (4,5):

Dacă $F\,calculat > F(0{,}05,\partial_1,\partial_2)$ ceea ce este echivalent cu $p_{calculat} < 0{,}05$, atunci există diferenţă statistică semnificativă între eşantioane, iar mediile nu sunt egale. Considerând exemplul precedent deducem că tratamentele diferă semnificativ.

Dacă $F\,calculat \le F(0{,}05,\partial_1,\partial_2)$ ceea ce este echivalent cu $\alpha_{calculat}$, atunci nu există diferenţă statistică semnificativă între eşantioane, mediile se pot considera ca fiind egale. Eventualele diferenţe apar datorită factorilor aleatori. Tratamentele în acest caz au acelaşi efect.

Un exemplu practic de realizare a testului ANOVA va fi prezentat în continuare.

TABELUL II

Valoarea variabilei de studiu pentru 3 tratamente diferite

	t1	t2	t3
1	1	1.3	1.5
2	1.2	1.2	1.4
3	1.05	1.23	1.34
4	1.1	1	1.33
5	1.2	0.9	1.41
6	1.12	1	1.2
7	1.23	1.1	1.23
8		1.05	1.12
9			1.3
10			1.1

Unul dintre cele mai performante programe de statistică este SPSS iar unul dintre cele mai populare programe de calcul tabelar ce cuprinde şi o bună parte de statistică este Microsoft Excel.

REALIZAREA TESTULUI ANOVA FOLOSIND PROGRAMUL DE STATISTICĂ SPSS

Pentru exemplificare vom considera că avem un set de date ce reprezintă o anumită variabilă biologică de tip numeric (de exemplu poate fi glicemia) pentru trei tratamente notate t1, t2 respectiv t3. Dorim să aflăm dacă există diferenţă semnificativă între cele trei tratamente şi astfel vom compara, folosind testul ANOVA, mediile populaţiilor utilizând cele trei eşantioane.

Datele au fost create generic de test şi sunt prezentate în tabelul II. Se observă volumul diferit al eşantioanelor.

Pentru a utiliza programul SPSS datele trebuie introduse folosind doar două coloane. Prima coloană va reprezenta variabila de studiu, iar a doua coloană va reprezenta tratamentul 1, 2 sau 3 căruia îi aparţine valoarea variabilei din prima coloană.

Pentru a aplica testul se alege din meniu următoarea cale: *Analyze + Compare means*

TABELUL III

Statistica descriptivă prezentată în SPSS

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Min	Max
					Lower Bound	Upper Bound		
1.00	7	1.1286	8.572E-02	3.240E-02	1.0493	1.2078	1.00	1.23
2.00	8	1.0975	.1359	4.806E-02	.9839	1.2111	.90	1.30
3.00	10	1.2930	.1297	4.102E-02	1.2002	1.3858	1.10	1.50
Total	25	1.1844	.1479	2.958E-02	1.1233	1.2455	.90	1.50

+ *One-Way ANOVA*. În lista dependentă se va introduce variabila de studiu iar factorul va reprezenta variabila de grupare pe tratamente. În cadrul opţiunilor se poate impune afişarea statisticii descriptive după eşantioanele de studiu.

Tabelul III prezintă aceste date a statisticii descriptive şi anume, volumul eşantioanelor, mediile, deviaţia standard, eroarea standard, valorile minime şi maxime cât şi intervalul de estimare a mediei cu încredere de 95%.

În tabelul IV sunt prezentate datele obţinute prin testul ANOVA. Suma pătratelor variaţiilor între grupe, în cadrul grupului apoi media acestora şi în final raportul estimărilor varianţelor reprezentat prin F sunt calculate. Corespunzător lui F calculat avem $p_{calculat}$ sau $\alpha_{calculat}$ notat cu "Sig." şi având valoarea de 0.005.

Pentru cazul prezent avem următoarele valori ale estimatorilor varianţelor:

$$(S_E)^2 = \frac{0.200}{2} = 0.100$$ - estimatorul varianţei intergrupe.

$$(S_R)^2 = \frac{0.325}{22} = 0.01477 = 1.477E-02$$

- estimatorul varianţei intragrupe.

$$F = \frac{(S_E)^2}{(S_R)^2} = \frac{0.1}{0.01477} = 6.778$$ - statistica Fisher calculată.

În tabelele cu valorile distribuţiei Fisher citim valoarea $F(\alpha = 0,05, \partial 1 = 2, \partial 2 = 22) =$ 3,443 (gradele de libertate $\partial 1, \partial 2$ sunt prezentate în tabelul IV în coloana numită df)

Deoarece 6,778 este mai mare decât 3,443 decidem că există diferenţă semnificativă între mediile celor trei populaţii astfel deducem că tratamentele diferă semnificativ.

Decizia finală poate fi dedusă şi din valoarea Sig.=0,005 calculată. Deoarece "Sig." este mai mica în valoare ca nivelul de semnificaţie de 0,05 deducem că există diferenţă semnificativ statistic.

Observaţii:

Prin testul ANOVA am dedus că există diferenţă semnificativă dar nu am precizat între care tratamente.

TABELUL IV

Testul ANOVA în SPSS

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.200	2	.100	6.778	.005
Within Groups	.325	22	1.477E-02		
Total	.525	24			

Se presupune că s-au verificat condiţiile de aplicare a analizei varianţei (distribuţii de tip normal, independenţa eşantioanelor şi condiţia de homoscedasticitate)

METODĂ DE CALCUL A STATISTICII ANOVA FOLOSIND PROGRAMUL DE CALCUL TABELAR MICROSOFT EXCEL

O facilitate care uşurează mult lucrul la calculator constă în înlocuirea comenzilor cu forme vizuale uşor de apelat şi completat. Programele devin astfel "prietenoase" utilizatorului atât prin uşurinţa în folosire cât şi prin explicaţiile necesare care le oferă.

Pentru a realiza analiza de varianţă ANOVA folosind programul Microsoft Excel, unul dintre cele mai populare programe de calcul tabelar, vom introduce mai întâi datele conform tabelului II. Vom continua alegând din meniu următoarele comenzi: *Tools + Data Analysis + Anova: Single Factor*. Se va deschide astfel fereastra de definire a parametrilor testului ANOVA.

Se va introduce domeniul de definire a valorilor numerice din eşantioane specificând dacă acestea sunt aranjate pe rânduri sau coloane. Se va defini apoi valoarea nivelului de semnificaţie notat cu *Alpha,* care de obicei este 0,05. În final se va specifica domeniul de afişare al rezultatelor calculului ANOVA, care poate fi şi în cadrul foii de calcul ce conţine datele de analiză. Se vor obţine pentru datele de test rezultatele analizei ANOVA prezentate în tabelul V.

Există ca şi în programul SPSS două seturi de rezultate şi anume un sumar asupra statisticii descriptive din cele trei eşantioane, cât şi analiza varianţei prin calculul valorii F. Sunt prezentate valoarea p corespunzătoare şi în plus valoarea F crit fiind valoarea tabelată corespunzătoare nivelului de semnificaţie ales ce depinde şi de cele două grade de libertate notate df.

Deoarece F=6,778 este mai mare decât F crit=3,443 (valoare ce se poate găsi şi în tabelele statistice) se deduce că ipoteza H0 nu se acceptă, deci mediile nu sunt egale.

TABELUL V

Statistica ANOVA realizată în Microsoft Excel

Anova: Single Factor

SUMMARY

Groups	*Count*	*Sum*	*Average*	*Variance*
t1	7	7.9	1.128571	0.007348
t2	8	8.78	1.0975	0.018479
t3	10	12.93	1.293	0.016823

ANOVA

Source of Variation	*SS*	*df*	*MS*	*F*	*P-value*	*F crit*
Between Groups	0.20017	2	0.100085	6.778212	0.005088	3.443361
Within Groups	0.324846	22	0.014766			
Total	0.525016	24				

În concluzie tratamentele diferă semnificativ.

Aceeaşi interpretare rezultă şi din faptul ca valoarea p-value=0,005088 este mai mică decât nivelul de semnificaţie de 0,05, deducând că există diferenţă semnificativă între tratamente.

CONCLUZII

Verificarea egalităţii mediilor mai multor populaţii se poate face folosind analiza varianţei prin metoda ANOVA. Pentru a avea încredere în acest test trebuie mai întâi respectată condiţia de independenţă a valorilor din eşantioanele de studiu. De asemenea, trebuie verificat ca populaţiile să respecte legea de distribuţie normală şi în acelaşi timp să fie homoscedastice. Testul ANOVA trebuie precedat de aceste verificări ce fac parte din ipoteza de studiu.

Rezultatul analizei ajută la decizia asupra existenţei sau nu a diferenţei semnificative între mediile populaţiilor din experiment. În cazul existenţei diferenţei nu se precizează care dintre populaţii diferă semnificativ. Evident acestea pot fi deduse prin aplicarea altor teste. Dacă nu există diferenţă semnificativă, atunci eficienţa testului este maximă, deoarece am aplicat un singur test pentru verificarea a k egalităţi.

Dacă avem doar două eşantioane, valoarea F calculată este pătratul valorii T dedusă prin testul Student.

BIBLIOGRAFIE

1. Ostle B, Malone LC. Inferences concerning more than two populations. In : *Statistics in Research*. Ames, Iowa : State University Press, 1988, 176-203.
2. Jaba E. Analiza dispersională (ANOVA). In: *Statistica*. Bucureşti : Ed. Economică, 2002, 354-370.
3. Ţarcă M. Analiza dispersională. In : *Tratat de Statistică Aplicată*. Bucureşti : Ed. Didactică şi Pedagogică, 1998, 373-394.
4. Boiculese LV, Dascălu C. Statistică medicală. In : *Informatică Medicală*. Iaşi : Ed. Venus, 2001, 117-197.
5. Azoicăi D, Boiculese L, Pisică-Donose G. Analiza statistică a datelor medicale. In : *Noţiuni de Metodologie Epidemiologică şi Statistică Medicală*. Iaşi : Ed. EditDan, 2001, 68-96.
6. Sokal RR, Rohlf FJ. Introduction to the analysis of variance. In: *Biometry - The Principles and Practice of Statistics in Biological Research*. New York : W.H. Freeman and Comp, 1998, 179-206.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

TRATAMENTUL CHIRURGICAL MODERN AL CHISTULUI OSOS ANEVRISMAL PRIN UTILIZAREA UNUI SUBSTITUT OSOS SINTETIC (CERAMICĂ FOSFOCALCICĂ - CERAFORM®)

P. Botez
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
Clinica Ortopedie-Traumatologie
Spitalul Clinic de Recuperare

MODERN SURGICAL TREATMENT OF ANEURISMAL BONE CYST USING A SYNTHETIC BONE SUBSTITUTE (PHOSPOCALCIC CERAMIC - CERAFORM®) (Abstract) : Aneurismal bone cyst is a benign pseudotumoral dystrophy of bone, presenting expansive, destructive, nonresolutive features and often recurrence.A "stand-by" therapeutically attitude, in a survey manner, based on some spontaneous regression of certain areas of the aneurismal cyst, due to thrombosis and fibrosis, is rarely advocated. When tumoral lesions are located in long bones and the bone length must be preserved, the bioptic curettage, followed or not by auto-grafting or cortical/cancellous allografting to bridge defect, represents the treatment of choice.The inconveniences encountered in using auto- or allografts have raised a growing interest towards synthetic bone substitutes. The most used of them are phosphocalcic ceramics due to their basic properties regarding interaction between bone and the substitution material, especially macroporosity Lately, we started to use (as clinical application) a bone substitute based on synthetic biphasic macroporous ceramic (CERAFORM®), covering a wide range of procedures : benign tumors and dystrophies, spinal or joint arthrodesis, periprosthetic fractures, revisions following failures of primary total hip replacements. We obtained promising results, suggesting that in a situation with limited bone defects, as in clinical case presentation, if there exist a good contact and strong mechanical fixation, CERAFORM® represents a reliable option comparing to allograft. **Key words** : ANEURISMAL BONE CYST ; SYNTHETIC BONE SUBSTITUTE ; BIPHASIC PHOSPHOCALCIC CERAMIC

Chistul osos anevrismal este o leziune benignă, osteolitică expansivă, clasificată în categoria tumorilor şi distrofiilor osoase benigne. Localizată, cel mai adesea, la metafiza oaselor lungi, vertebre sau oase plate (1), ea este constituită din multiple lacune hematice, separate prin septuri conjuctive purtătoare de osteoclaste şi osteogeneză reacţională (AFIP 1971, OMS 1972) (2,3).

Termenul de chist osos anevrismal a fost introdus de Jaffe în 1942 (3), traducând, de fapt, descrierea unei noţiuni radiologice : o leziune care nu este nici chist nici anevrism, dar care, este, cu mare probabilitate, un proces reacţional.

Principalul mecanism evocat în producerea acestei leziuni ar fi traumatismul (hematom subperiostal) şi, mai ales, apariţia unor şunturi arterio-venoase intraoasoase, în raport cu o leziune preexistentă.

Din punct de vedere diagnostic, două aspecte importante sunt de remarcat : frecventa asociere lezională între chistul anevrismal şi alte entităţi tumorale, de regulă benigne şi, dificultăţile de diagnostic diferenţial între chistul anevrismal şi osteosarcomul telangietazic.

Într-adevăr, diagnosticul diferenţial anatomo-patologic al chistului anevrismal se face, în principal, cu chistul esenţial, îndeosebi când se însoţeşte şi de remaniere postfracturară, sau cu osteosarcomul telangiectazic comparat cu chistul anevrismal în faza sa activă, caracterizată prin densitate şi pleomorfism celular important şi activitate mitotică manifestă.

Chiuretajul bioptic, ca gest diagnostic dar şi terapeutic, capătă, astfel, o importanţă covârşitoare în stabilirea evoluţiei şi prognosticului acestei leziuni.

Tratamentul este chirurgical şi constă în abordarea zonei de leziune prin trepanaţia corticalei, cel mai adesea modificată tumoral, subţire, fragilă şi friabilă, chiuretaj atent şi evidare completă a întregului conţinut hemoragic al cavităţii chistice tumorale, urmată de plombaj al defectului osos rezultat cu : autogrefă spongioasă, allogrefă conservată sau, modern, prin utilizarea unui substitut osos sintetic.

Inconvenientele evidente ale auto şi/sau allogrefelor osoase au favorizat în ultimii ani dezvoltarea unei game variate de substituenţi osoşi sintetici. Printre acestea, ceramicile fosfocalcice ocupă, în prezent, un loc de elecţie, fiind utilizate cu succes în chirurgia ortopedică care necesită aport osos (4).

Caracteristicile acestor biomateriale sunt legate, în primul rând, de specificul interacţiunii os - biomaterial şi ţin de proprietăţile fizico - chimice specifice, îndeosebi de macroporozitate (5,6,7,8).

Bazată pe aceste caracteristici, experienţa noastră s-a orientat, în ultima perioadă, către utilizarea clincă a unei ceramici sintetice bifazice macroporoase, pe bază de hidroxiapatită şi fosfat tricalcic, de ultimă generaţie (Ceraform® Teknimed SA-France).

Rezultatele utilizării acestui substitut osos în aplicaţii clinice sunt de dată recentă şi foarte încurajatoare (9,10,11). Excelentele proprietăţi de substitut osos ale produsului CeraformŇ sunt confirmate şi de noi, prin utilizarea într-un studiu clinic prospectiv preliminar privind aplicaţiile substitutului osos, derulat în ultimii 2 ani în serviciul nostru, în premieră absolută, pe cazuri cu indicaţii chirurgicale dintre cele mai diverse, necesitând aport de grefă osoasă sau înlocuitor (12).

MATERIAL SI METODĂ

Ceramica utilizata ca substitut osos sintetic in tehnica de rezolvare chirurgicală a chistului osos anevrismal este un compozit sintetic bifazic, compus preponderent din hidroxiapatită 65% şi βfosfattricalcic 35% ; este un compozit macroporos în proporţie de 60-85% a căror pori măsoară între 5-70 µm (12).

Cazul prezentat face parte dintr-o serie de 11 pacienţi cu diverse afecţiuni ortopedice care au necesitat înlocuire osoasă, indicaţiile fiind stabilite în funcţie de numeroşi parametri. Principalele indicaţii ale utilizării substitutului osos au fost pentru noi (12) :

a) tumori benigne osoase şi distrofii osoase (2 cazuri),

b) corecţii ale deformaţiilor coloanei (scolioze, cifoze - 4 cazuri),

c) revizie protetică a şoldului (2 cazuri)

d) înlocuirea defectului osos prin fractura grefonului autolog după rezecţie - artrodeză - reconstrucţie tumorală (2 cazuri) ;

e) artrodeze articulare (1 caz).

În majoritatea cazurilor substitutul osos a putut fi utilizat ca unic suport de substituţie osoasă, în special în situaţiile care au necesitat umplerea unui defect cavitar osos situat într-o zonă metafizară sau epifizară, ca în cazul unei tumori benigne osoase sau a unei distrofii osoase (cazul prezentat).

În alte situaţii (artrodeze vertebrale şi articulare), substitutul osos a fost utilizat în amestec cu măduva osoasă autologă, prelevată de la nivelul crestei iliace, sau împreună cu o grefă cortico - spongioasă autologă, insuficientă cantitativ, pentru a umple pierderea de substanţă osoasă.

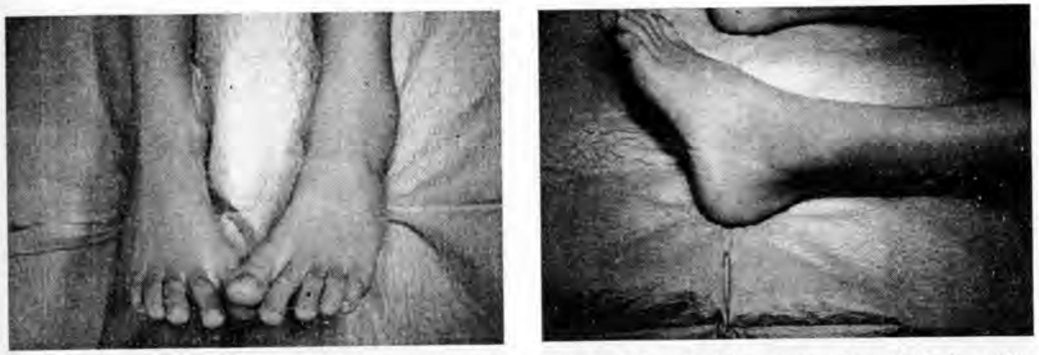


Fig. 1. Aspect clinic preoperator al zonei tumorale de la nivelul maleolei externe stângi (faţă şi profil)

Trebuie subliniat un aspect important legat de caracteristiile acestui tip de substitut osos, şi anume, că, prin natura sa, substitutul osos sintetic ceramic poate asigura umplerea unei zone relativ importante de pierdere ososasă, asigurând, în principiu, condiţii de rehabitare şi remodelare osoasă secundară, fără a fi, totuşi, în nici un moment, un suport de rezistenţă pentru os. Acest detaliu trebuie cunoscut pentru că indicaţiile în folosirea substitutului osos sunt esenţial diferite în raport cu acest parametru, al rezistenţei osoase.

Pacienţii din seria studiată au fost urmăriţi clinic şi radiologic la intervale regulate, pe perioade de timp cuprinse între 3 şi 18 luni, fapt care a permis evaluarea clinico - radiografică a succesului tehnicii chirurgicale şi a osteointegrării substitutului osos utilizat.

Cazul prezentat în continuare ilustrează sugestiv oportunitatea utilizării substitutului osos sintetic pe bază de ceramică fosfocalcică în tratamentul chirurgical al chistului osos anevrismal.

Pacientul, în vârstă de 13 ani, s-a prezentat la consultaţie pentru tumefacţie lent

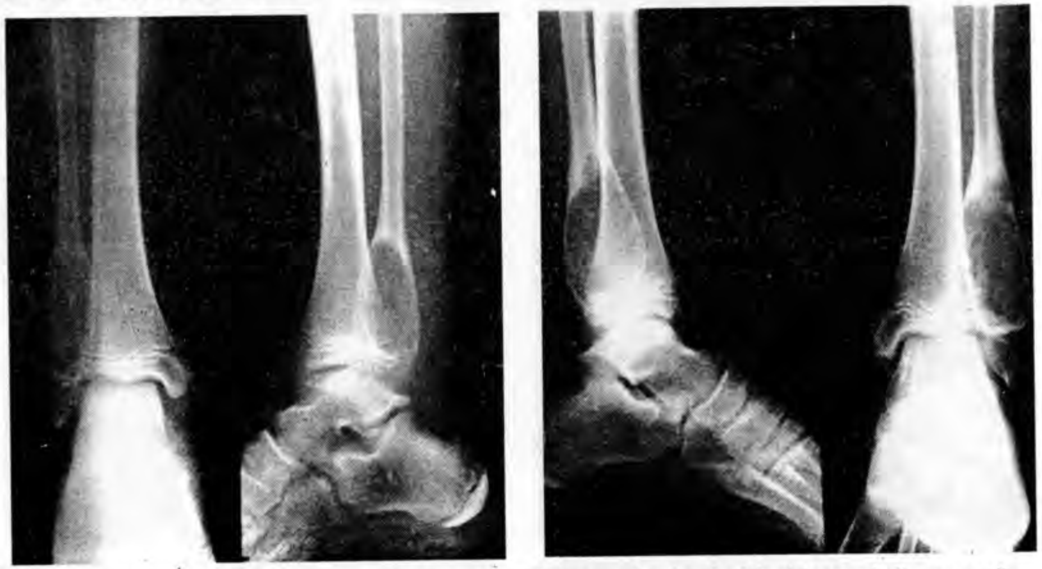


Fig.2. Aspect radiologic preoperator : a - la primul consult ; b - la 6 luni interval. Se remarcă expansiunea rapidă a leziunii chistice tumorale

progresivă a zonei maleolare externe (peroneul distal stâng), comparativ cu cel controlateral, evoluând de aproximativ 18 luni, aparent spontan, fără cauză traumatică evidentă, însoţită de dureri la mers şi eforturi fizice, mers şchiopătat, impotenţă funcţională la nivelul gleznei şi piciorului stâng (fig. 1. a, b).

Examenul clinico-radiografic a evidenţiat existenţa unei formaţiuni de aspect şi consistenţă tumorală osoasă, dezvoltată în zona metaepifizară a peroneului distal, care sugerează diagnosticul de leziune chistică distrofică osoasă sau tumoră benignă osoasă (fig. 2).

TEHNICĂ OPERATORIE

Ca plan terapeutic s-a decis intervenţia chirurgicală, deoarece, în intervalul dintre primul şi al doilea consult, adică 6 luni, s-a constatat o rapidă creştere tumorală, evidentă clinic şi radiologic.

Chiuretajul bioptic este gestul chirurgical indicat, cu scop diagnostic dar şi terapeutic, în cazul unor leziuni de aspect chistic în care există o cavitate osoasă plină cu un conţinut distrofic sau tumoral, bine circumscrisă, cu pereţi proprii, pretabilă la un gest de trepano-evidare şi chiuretaj până în ţesut osos sănătos, viabil, cu potenţial regenerativ.

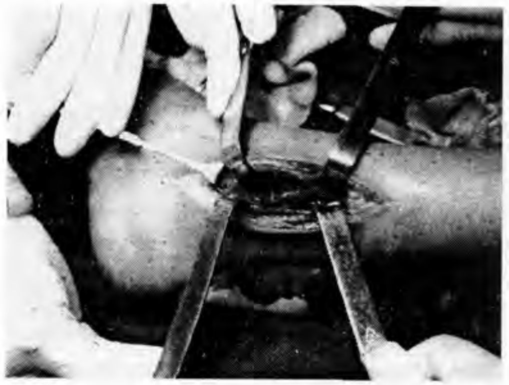


Fig. 3. Aspect intraoperator după trepanaţia corticalei sănătos tumorale : conţinut tumoral vascular sângerând abundent

Într-adevăr, după trepanaţia corticalei osoase în zona chistică metafizară distală a peroneului s-a constatat existenţa unui conţinut de aspect distrofic tumoral, vascular, care sângera abundent (fig. 3).

Chiuretajul atent, sistematic şi prelungit al conţinutului tumoral s-a făcut până în ţesut osos, evacuarea sa fiind completă (fig. 4).

Problema defectului osos restant a fost rezolvată prin umplerea cavităţii osoase rezultate, după gesturile chirurgicale amintite, cu o cantitate adecvată de substitut osos sintetic de tip ceramică fosfocalcică bifazică, utilizând produsul Ceraform® (fig. 5).

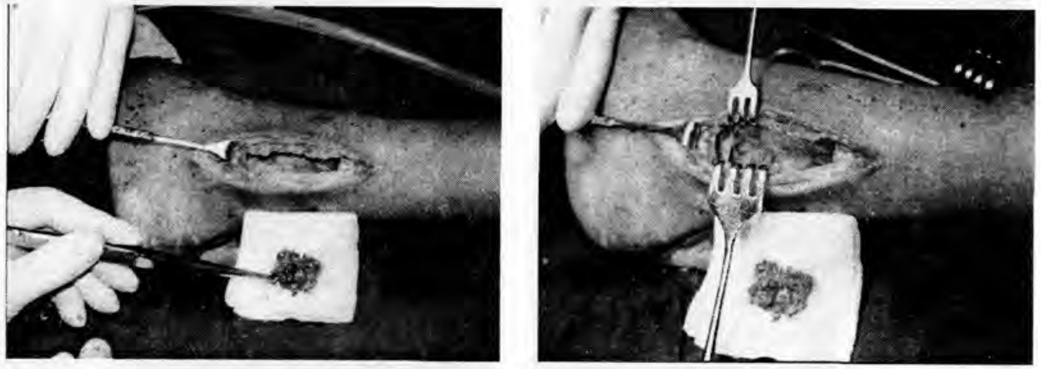


Fig. 4. Aspect intraoperator după evacuarea conţinutului chistic şi chiuretaj sistematic până în ţesut osos sănătos

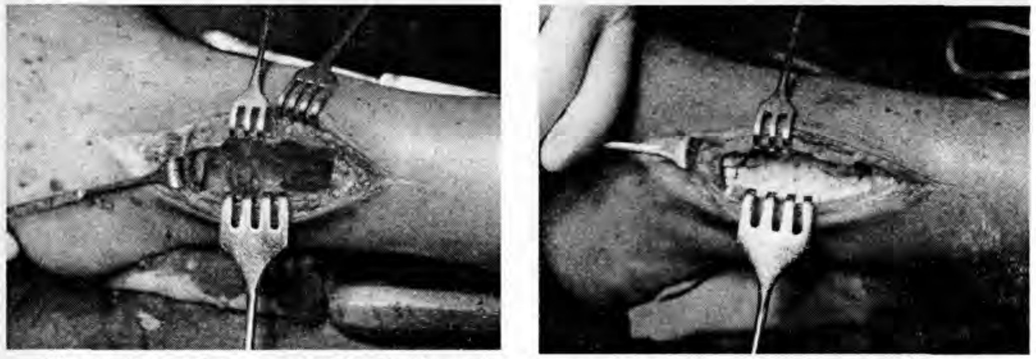


Fig. 5. Defectul osos restant după chiuretaj se umple cu o cantitate adecvată de substitut osos (ceramică fosfocalcică - Ceraform®)

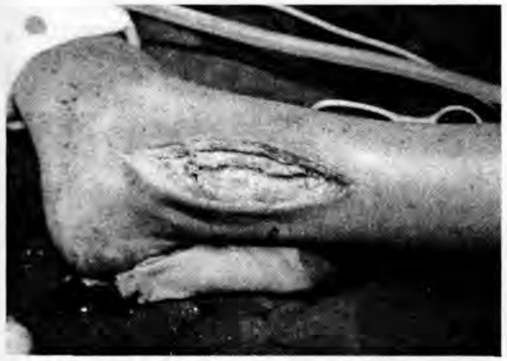


Fig. 6. Aspect intraoperator, la sfârşitul intervenţiei : cavitate restantă plombată cu substitut osos şi continuitatea osoasă refăcută cu corticala trepanată, detaşată iniţial „în balama"

Decizia de a umple defectul osos restant exclusiv cu substitut osos este justificată de numeroase argumente : vârsta pacientului, natura şi mărimea leziunii osoase tratate, localizarea, aspectul macroscopic intraoperator al conţinutului tumoral etc.

Zona de lipsă de substanţă osoasă restantă, de aspect chistic, fragilizează evident rezistenţa şi continuitatea osului în zona tumorală, crescând riscul de fractură la traumatisme minore (fig. 6). Refacerea continuităţii osoase în segmentul afectat şi necesitatea unei montări mecanice stabile a impus imobilizare ghipsată pentru 6 săptămâni.

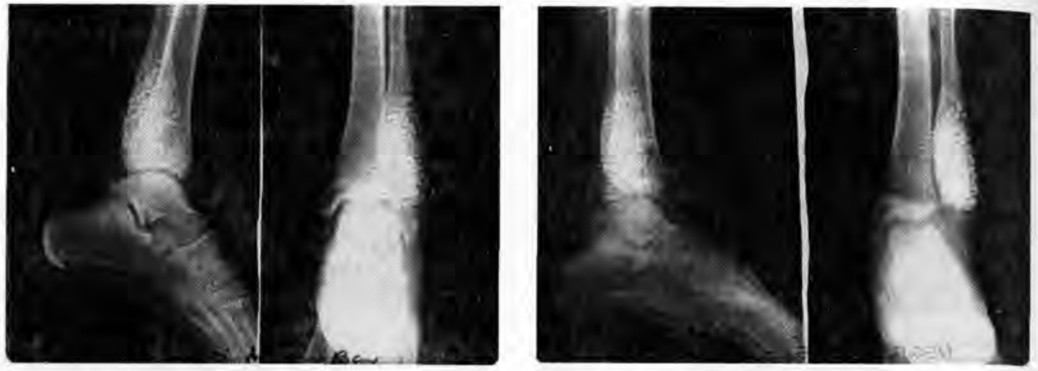
REZULTATE

Rezultatele au fost urmărite în timp prin controale sistematice, clinice şi radiologice (6 - 12 săptămâni şi la fiecare 3 luni interval).

Clinic, evoluţia a fost favorabilă, cu cicatrizarea *per primam* a plăgii operatorii şi protejarea zonei pontate osos cu ajutorul unui aparat gipsat de protecţie. După suprimarea ghipsului şi control clinico-radiologic, care constată integrarea substitutului osos, s-a avizat reluarea mersului cu sprijin parţial pe membrul inferior operat, pentru 4 săptămâni, urmat de reluarea mersului cu sprijin integral la 10 - 12 săptămâni după intervenţie.

Urmărirea evoluţiei clinice şi biologice (parametri biologici în limite normale), coroborată cu controlul radiologic sistematic, au permis afirmarea succesului intervenţiei, fără semne de recidivă in situ, cu rehabitare progresivă a zonei chistice, graţie substitutului osos utilizat. În final succesul terapeutic a fost deplin, atât pe planul rezolvării chirurgicale a leziunii chistice şi de înlocuire a defectului osos, precum şi succes pe plan funcţional, prin refacere osteoarticulară perfectă, fără complicaţii sau sechele.

Parametrii radiologici urmăriţi, care au stat la baza afirmaţiei de succes şi justeţe a indicaţiei terapeutice au fost : studiul joncţiunii biomaterial – os primitor, densitatea



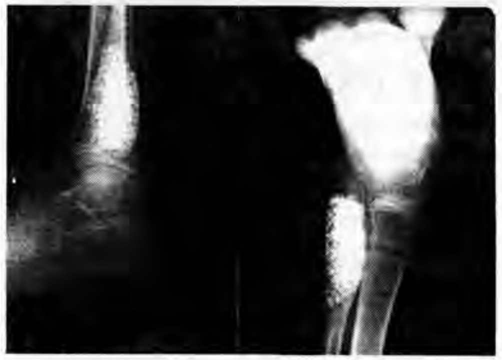


Fig.7. Aspect radiologic în dinamică : a - postoperator imediat ; b - 3 luni postoperator ; c - 6 luni postoperator. Se constată o densitate crescândă a substitutului osos cu o joncţiune os - substitut care confirmă osteoconducţia şi osteointegrarea biomaterialului

radiologică a materialului şi apariţia unei eventuale fracturi a materialului utilizat.

În cazul prezentat, ca şi în celelalte cazuri urmărite, se poate constata, pe radiografiile în dinamică, o foarte bună calitate a rehabitării osoase în interiorul materialului de substituţie osoasă (fig. 7. a,b,c).

Examenul anatomopatologic al prelevatului tumoral intraoperator a confirmat diagnosticul de chist osos anevrismal .

DISCUŢII

Indicaţia terapeutică corectă în această formă de distrofie osoasă pseudotumorală, întotdeauna benignă şi, de regulă, solitară, rezultă din caracterul său expansiv, excepţional rezolutiv, adesea recidivant (6).

Abţinerea de la orice gest terapeutic şi supraveghere, bazată pe noţiunea de regresiei spontană a anumitor chisturi anevrismale (13) prin tromboză şi fibroză (14) nu este, de cele mai multe ori, o soluţie corectă.

Embolizarea cu material nonbiodegradabil poate fi pusă în discuţie în prezenţa unui chist anevrismal a cărui tratament chirurgical ar risca să compromită prognosticul funcţional sau vital al pacientului (2).

Chiuretajul, eventual asociat criochirurgiei, cu sau fără înlocuire cu ţesut spongios sau corticospongios, rămâne procedeul de elecţie în cazul localizărilor pe oase lungi cărora le trebuie respectată continuitatea. În caz de fragilizare osoasă excesivă se poate asocia o osteosinteză sau o simplă imobilizare (2,3).

Rezecţia izolată se justifică numai în cazul pierderilor de substanţă care nu necesită reconstrucţie (peroneu la adult, coaste, apofize spinoase şi transverse vertebrale). Ea este, de asemenea, indicată în cazul în care, din cauza extensiei chistului anevrismal, simplul chiuretaj este irealizabil (vertebră atinsă în totalitate, oase lungi) (9,15).

Radioterapia poate fi un complement al chirurgiei în cazul în care excizia ţesutului patologic este incompletă (vertebre). Altfel, ea trebuie pusă în balanţă cu embolizarea,

datorită riscului de sterilizare a cartilajelor de conjugare la copil (2).

De aceea, rezecţia segmentară sau chiuretajul, urmat de plombaj cu autogrefă corticospongioasă, sunt contraindicate la copil în perioada pubertară, de creştere osoasă, sau la adolescent, înaintea terminării perioadei de creştere osoase.

Din aceste raţiuni, utilizarea unui substitut osos sintetic este o indicaţie corectă şi o soluţie modernă şi eficientă pentru o problemă de decizie terapeutică dificilă. Acest lucru este cu atât mai evident, cu cât sunt cunoscute în prezent problemele dificile legate de prelevarea şi utilizarea autogrefelor : stocuri disponibile limitate şi imposibil de reînnoit, complicaţii specifice prelevării (16,17).

Allogrefele pun la dispoziţia chirurgului mari fragmente osoase, dar expun riscului de transmitere a unor agenţi contaminanţi. Ele au, de asemenea, o putere osteogenetică limitată în raport cu autogrefele (15,18).

Punerea la punct a noilor biomateriale de substituţie osoasă sintetice are ambiţia de a răspunde obiectivelor cerute de o bună grefă osoasă, ocolind, în acelaşi, timp inconvenientele acesteia (9,19).

În privinţa cazului discutat, având în vedere localizarea chistului osos anevrismal (peroneu distal, în vecinătatea strictă a cartilajului de creştere osoasă), altă opţiune terapeutică, de genul rezecţie osoasă segmentară cuprinzând zona tumorală, nu poate fi pusă în discuţie, pacientul fiind la vârsta de creştere osoasă. Potenţiala leziune a cartilajului de creştere, printr-un gest chirurgical abuziv şi disproporţionat, ar putea antrena grave tulburări de creştere osoasă, cu dezechilibre ale funcţiilor biomecanice şi locomotorii ale elementelor osteoarticulare vizate de gestul terapeutic chirurgical.

Pe de altă parte, în cazul descris, aportul de grefă autologă spongioasă sau corticospongioasă, era, practic, imposibil deoarece zonele tradiţionale de prelevare ale grefei sunt creasta iliacă sau zona spongioasă condiloepifizară tibială, ambele situate pe oase în creştere, în apropierea sau în zona cartilajului de creştere osoasă. Riscurile legate de prelevarea grefonului osos din aceste zone depăşesc, în mod evident, avantajele unui asemenea tip de grefă osoasă, motiv pentru care soluţia unui substitut osos sintetic este, în acest caz, salutară.

Iată de ce, în opinia noastră, indicaţia chirurgicală de trepano-evidare a formaţiunii chistice tumorale şi plombaj al defectului osos restant cu substitut osos a fost soluţia ideală pentru cazul dat. Rezultatul clinic la interval scurt şi mediu confirmă justeţea diagnosticului şi a indicaţiei terapeutice.

CONCLUZII

Printre materialele de substituţie osoasă sintetică, ceramicele fosfocalcice ocupă în prezent un loc de elecţie. Aceste biomateriale sunt, pe plan experimental, materiale biocompatibile, bioactive, care asigură creşterea osoasă prin fenomenul de osteoconducţie.

Specificitatea lor este dată de caracterul lor bifazic, asociind avantajele componentului fosfocalcic, foarte solubil, care interacţionează precoce cu mediul înconjurător şi de hidroxiapatită, mai puţin solubilă, care asigură stabilitatea compozitului în timp (7,19,20,21). În plus, este vorba de o ceramică macroporoasă care facilitează rehabitarea şi creşterea osoasă între pori (5,8).

Utilizate de scurt timp în aplicaţiile clinice umane (9,10,19), cu rezultate încurajatoare, precum şi absenţa complicaţiilor sau a intoleranţei, imputabile altor materiale, au confirmat perfecta biocompatibilitate a acestor biomateriale de substituţie osoasă.

Rezultatele clinico-radiologice ale seriei noastre, pe un recul de 6 - 18 luni, sunt, de asemenea, foarte încurajatoare, perfect ilustrate şi de rezultatele cazului prezentat de noi.

Ansamblul acestor rezultate demonstrează clar, că, în indicaţii bine alese, precizate, în pierderi de substanţă osoasă limitate, în care există un bun contact cu osul receptor şi un montaj mecanic stabil, ceramica fosfocalcică sintetică bifazică şi macroporoasă, precum produsul Ceraform® utilizat de noi, este o alternativă fiabilă autogrefelor sau allogrefelor osoase.

BIBLIOGRAFIE

1. Capanna R, Albisinni U, Picci P, Calderoni P, Campanacci M, Springfield DS. Aneurysmal bone cyst of the spine. *J Bone Joint Surg* 1985 ; 67A : 527-531.
2. Augereau B. Kyste anevrysmal. Tumeurs et dystrophies benignes. In : *Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur*. Tomeno B, Forest M editors. Paris : Laboratoires UNICET, 1993.
3. Tomeno B, Augereau B, Forest M. Kyste anévrysmal. *Encycl Med Chir, Appareil locomoteur* 1980 ; 14030 C-40.
4. Passuti N. Biomateriaux de substitution de l'os et du cartilage. In : *Cahiers d'einseignement de la SOFCOT (57) - Expansion Scientifique Francaise* 1996.
5. Daculsi G, Passuti N. Effect of the macroporosity for osseous substitution of calcium phosphate ceramics. *Biomater* 1990 ; 11 : 86-88.
6. Frayssinet P, Trouillet JL, Rouquet N, Autefage A, Delga C, Conte P. Calcium phosphate porous ceramics osseointegration : the importance of a good definition of material specifications. ler Congres Européen d'Orthopedie Paris, 21-23 Avril 1993. *Rev Chir Orthop* 1993 ; 79 : abstract n⁰ 402.
7. Nery EB, Legeros RZ, Lynch KL, Lee K. Tissue respons to biphasic calcium phosphate ceramic with different ratios of HAIBTCP in periodontal osseous defects. *J Periodont* 1992 ; 63 : 729-735.
8. Van Blitterswijk CA, Grote LL, Kuijpers W, Daems WTh, De Groot K. Macropore tissue ingrowth : a quantitative andqualitative study on hydroxyapatite ceramics. *Biomateriaux* 1986 ; 7 : 137-143
9. Gouin F, Delécrin I, Passuti N, Touchais S, Poirier P, Bainvel JV. Comblement osseux par ceramique phophocalcique biphasée macroporeuse. A propos 23 cas. *Rev ChirOrthop* 1995 ; 81 : 59-65.
10. Passuti N, Daculsi G, Rogez IM, Martin S, Bainvel IV. Macroporous calcium phophate ceramic performance in human spine fusion. *Gum Orthop* 1989 ; 248 : 169-176.
11. Takahashi S, Passuti N, Delecrin I, Daculsi U, Gouin F, Bainvel JV. A prospective randomized study on the use of a synthetic porous ceramic as a bone graft substitute in instrumented Posterior spondylodesis. European Spmnau Deformites Society (ESDS), 5th Biannual Conference, May 31-June 3 1994, Birmingham, UK.
12. Botez P, Petcu I. Analyse des applications chez l'homme d'un substitut osseux a base de céramique biphasée (CERAFORM) - étude prospective préliminaire. 8^e Congres de L'AOLF - Bucharest, 2002.
13. McQueen M, Chalmers Smith GD.Spontaneous healing of aneurysmal bone cysts. *J Bone Joint Surg* 1985 ; 67B : 310-312.
14. Connolly JF. Injectable bone marrow preparations to stimulate osteogenic repair. *Clin Orthop* 1995 ; 313 : 8-18.
15. Golberg VM, Stevenson S. Natural history of autografts and allografts. *Gun Orthop* 1987 ; 225 : 7-16.
16. Laurie SWS, Kaban LB, Mulliken LB, Murray IE. Donor-site morbidity after harvesting rib and iliac bone. *Plast Reconstr Surg* 1984 ; 73 : 933-938.
17. Summers BN, Eisenstein SM. Donor site pain from the ilium. A complication of lumbar spine fusion. *J Bone Joint Surg* 1989 ; 71-B : 677-679.
18. Burchard TH. The biology of bone graft repair. *Gun Orthop* 1983 ; 174 : 28-41
19. Gouin F, Cappeli M. Aplications cliniques des ceramiques phospho - calciques - Biomateriaux de substitution de l'os et du cartilage. *Cahiers d'einseignement de la SOFCOT (57) - Expansion Scientific Francaise,* 1996.
20. Daculsi G, Passuti N, Martin S, Le Nihouanen IC, Brulliard V, Delécrin I. A comparative study of bioactive calciumphosphate ceramics after implantation in cancellous bone in the dog. *Rev Chir Orthop* 1989 ; 75 : 65-71.
21. Legeros RZ. Calcium phosphate materials in restorative dentistry : a review. *Adv Dent Res* 1988 ; 2 : 164-180.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2003 - vol. 107, nr. 4

EXAMENUL MICOLOGIC DIRECT ÎN MICOZELE CUTANATE SUPERFICIALE

Laura Solovăstru
Universitatea de Medicină şi Farmacie „Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Dermatologie

DIAGNOSIS GUIDE OF CUTANEOUS SUPERFICIAL MYCOSES. DIRECT MYCOLOGIC EXAMINATION (Abstract): The diagnosis of superficial cutaneous mycoses is firstly performed by direct microscopic exam of the pathologic specimen. The product needs to be correctly harvested, in a suficient amount, from the active zones, before the application of treatment and be well performed in order to obtain a correct diagnosis. The presence of micelian filaments or of the levuric cells in the investigated material confirms the diagnosis of mycosis, without precising the involved specia. Only by correctly progressing through succesive stages of diagnosis a conclusive result may be obtained. **Key words**: CUTANEOUS MYCOSES, DIRECT MICROSCOPIC EXAM, MICELIAN FILAMENTS, LEVURIC CELLS

Examenul micologic direct este o tehnică de examinare microscopică simplă, rapidă şi ieftină utilizată pentru diagnosticul unei infecţii fungice superficiale. Acest examen se realizează extemporaneu şi este suficient în majoritatea cazurilor pentru a pune diagnosticul de micoză.

Principiu

Examenul microscopic direct are drept scop evidenţierea şi identificarea agentului micotic prezent în materialul patologic recoltat (scuame, fire de păr, fragmente unghiale şi secreţii).

Indicaţii uzuale

Examenul micologic direct este recomandat în diagnosticul micozelor superficiale ce afectează tegumentul şi anexele acestuia (unghii şi fire de păr).

TEHNICI DE PRELEVARE A MATERIALULUI PATOLOGIC

Recoltarea materialului se va face cu un instrumentar special, în cantitate suficientă, din leziuni recente, din zonele active ale leziunii şi înaintea aplicării terapiei.

Instrumente necesare:

- chiurete, lanţete, lame de bisturiu, pense de epilat, lame de sticlă, foarfeci, ace.
- sterilizarea instrumentelor trebuie să fie strictă (autoclavare, căldură uscată şi în cazuri excepţionale, prin flambare)

Metode de recoltare:

- raclare, răzuire, epilare, tăiere, în funcţie de tipul de material patologic ce urmează a fi recoltat:
  - *scuamele :* se recoltează prin raclarea metodică cu o chiuretă sau cu o lamă de sticlă, din leziunile pielii glabre;
  - *fragmentele unghiale* sunt prelevate cu o lanţetă din partea distală a unghiei sau din depozitul subunghial;
  - *firele de păr* se recoltează cu o pensă epilatoare, alegând fragmentele decolorate, scurte sau cele înglobate în scuame.

Pentru un examen microscopic corect sunt necesare următoarele precizări:

- datele personale;

- diagnosticul prezumtiv ;
- regiunea de unde se doreşte recoltarea ;
- tratamente urmate anterior ;
- evoluţia leziunilor cu/fără tratament.

Aspectele lezionale pot orienta diagnosticul, în funcţie de particularităţile fiecărei afecţiuni :

Reguli generale :

- leziunea de examinat să fie în condiţii optime pentru recoltare ;
- prelevarea materialului patologic se realizează înaintea aplicării oricărui tratament ;
- dacă totuşi leziunea a fost tratată anterior, se va face pauză minim 3 zile, zilnic spălându-se zona cu ser fiziologic ;
- în cazuri urgente se poate şterge zona cu alcool sau eter, metodă neindicată deoarece înlătură şi scuamele superficiale bogate în filamente ;
- recoltarea se face din zona cu cea mai mare şansă de a găsi elemente fungice, din leziunile recente, din mai multe locuri şi în cantităţi suficiente (1,2).

Particularităţi

În cazul *leziunilor pielii glabre,* aspectul clinic este variabil (herpes circinat, eczema marginatum, intertrigo etc.)

- se recoltează, de la periferia leziunilor, mai ales scuame superficiale.

În cazul *leziunilor unghiale,* se întâlnesc aspecte ce pot orienta diagnosticul spre o afectare cu ciuperci levuriforme sau filamentoase

- se recoltează, din partea modificată a unghiei, din depozitul subunghial cât mai profund, în mod repetat dacă primele analize au fost negative.

În cazul *leziunilor pielii păroase a scalpului,* aspectele lezionale întâlnite ne pot orienta spre o anumită etiologie : microsporie, tricofiţie sau godeu favic

- se recoltează, fire de păr modificate şi cu aspect particular (fără strălucire, cenuşii, scurte sau fragile) ;
- în cazul leziunilor tip microsporie sau favus recoltarea se poate face sub lampa Wood ; se vor recolta firele de păr cu fluorescenţă verde intensă (în cazul microsporiei) sau verde pal pe toată lungimea (în cazul favusului) (1,2,3,4).

ANALIZA PROPRIU-ZISĂ

Materiale necesare :

- microscop optic cu obiective de 10 x, 20 x, 40 x preferabil cu contrast de fază
- lame şi lamele
- soluţii de clarifiere şi disociere a materialului cornos
- hârtie de filtru
- bec Bunsen

Substanţe disociante utilizate pentru examenul micologic direct :

- KOH 40% (cu acţiune rapidă)
- sulfură de sodiu 10% (cu acţiune rapidă)
- lauril sulfat de Na 5% (cu acţiune lentă)
- clorlactofenol (cu acţiune lentă).

Tehnica de preparare :

- se aşează materialul recoltat pe o lama de sticlă, se adaugă 1-2 picături de soluţie clarifiantă şi se acoperă cu lamela evitând formarea de bule de aer ;
- se flambează uşor la flacăra becului Bunsen, fără fierbere ;
- se aşteaptă până materialul de examinat se disociază (timp variabil în funcţie de substanţa folosită) ;
- se examinează la microscop iniţial cu obiectiv mic (10x, 20x) pentru depistarea elementelor fungice şi apoi cu obiectiv mai mare pentru detalii (3).

Aspecte microscopice :

Filamente miceliene

- sunt elemente cu aspect tubular de calibru constant, drepte sau sinuoase ;
- lungimea este variabilă (de la scurte la foarte lungi) ;
- prezintă variaţii cantitative (un filament sau zeci de filamente) ;

- ramificarea este inconstantă (neramificate sau ramificate) ;
- septarea este variabilă (septate în segmente dreptunghiulare sau neseptate) ;
- aspectul lor nu este specific unei specii (1,2,4).

Levurile

La examenul direct aspectul caracteristic este :

- celule mici izolate de 2-4 microni, rotunde sau ovalare, de acelaşi calibru, cu perete subţire, înmugurite sau nu ;
- pseudomicelii, alcătuite din blastospori alăturaţi ;
- rar, la unele specii de Candida se pot întâlni filamente miceliene veritabile ;
- filamente scurte, ondulate, ramificate, uşor fragmentate - «ciorchini» alcătuiţi din numeroşi spori rotunzi sau ovalari (aspect întâlnit la *Pitirosporum orbiculare*).

Examenul microscopic direct al firelor de păr

La nivelul firelor de păr, hifele sunt vizualizate sub formă de artrospori iar modalitatea de parazitare poate fi :

1. Grupul endo - ectotrix
   - tipul microid
   - tipul megasporic
2. Grupul endotrix
   - tipul endotrix propriu-zis
   - tipul favic

Grupul endo - ectotrix

Tipul microid se caracterizează prin :

- teacă de spori mici (2-3 mm) la exteriorul firului de păr ce formează un manşon, cu dispoziţie neregulată (genul *Microsporum*) ;
- teacă de spori mici (2-3 mm) la exteriorul firului de păr aşezaţi în lanţuri lungi, paralele cu direcţia firelor de păr (genul *Trichophyton*) ;
- în interiorul firului de păr, când disocierea este completă, se observă filamente subţiri, ondulate, ramificate dichotomic şi puţin septate (1,3,4).

Tipul megasporic se caracterizează prin :

- teacă de spori mari (6-8 mm) rotunzi sau ovalari, uneori dispuşi în lanţuri în apropierea firului de păr ;
- filamente miceliene uneori septate, dispuse în interiorul firului de păr.

Acest aspect se întâlneşte mai frecvent la genul *Trichophyton* speciile *verrucosum, equinum.*

Grupul endotrix

Tipul endotrix propriu-zis prezintă următoarele particularităţi :

- artrospori mari dispuşi compact, neregulat în interiorul firului de păr, cu aspect de «saci cu nuci» (5,6) ;
- articolele miceliene izolate sunt dreptunghiulare sau rotunde aşezate în lanţuri lungi ;
- lanţuri de elemente dreptunghiulare solid strînse între ele.

Tipul favic se caracterizează prin :

- lanţuri de elemente scurte, cu grosimi variabile, segmentate la intervale inegale, ramificate dichotomic cu aspect particular, asemănător cu oasele tarsiene ;
- filamente miceliene uşor ondulate şi segmentate în articole inegale ;
- numeroase bule de aer în cazul disocierii incomplete.

Acest aspect este caracteristic speciei *Trichophyton schonleinii.*

ARTEFACTE ŞI ERORI DE DIAGNOSTIC

1. dacă examenul direct al materialului recoltat este negativ, se va proceda la o nouă recoltare şi o nouă examinare ;
2. erorile de diagnostic pot fi datorate defectelor de pregătire a preparatelor sau insuficienta experienţă a micologului ;
3. dintre defectele de pregătire a preparatelor menţionăm :
   - încălzirea prea intensă a preparatului care poate duce la distrugerea materialului de examinat.
   - apariţia de cristale de alcani ce pot simula aspectul filamentelor miceliene

segmentate.

- dezagregarea lipidică a celulelor şi a granulelor de keratohialină, care au formă rotundă şi regulată ce seamănă cu sporii.

BIBLIOGRAFIE

1. Forsea D, Popescu R, Popescu CM. *Compendiu de dermatologie şi venerologie*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 1998.
2. Grigoriu D, Delacretaz J, Borelli D. *Traité de mycologie medicale*. Lausanne : Payot, 1986.
3. Cojocaru I. *Elemente de dermatomicologie*. Bucureşti : Ed. Medicală, 1979.
4. Solovăstru L, Rădulescu D, Petrescu Z. *Micoze cutanate superficiale*. Iaşi : Ed. Corson, 1998.
5. Bergus GR, Johnson JS. Superficial tinea infections. *Am Fam Physician* 1993 ; 48 : 259-264.
6. Culic A, Cîrlig M, Filip A. Examenul micologic direct. *Acta Dermatologica Transilvanica* 2001 ; 62-66.

NOUTĂŢI

FOLOSIREA LAMIVUDINEI PENTRU PREVENIREA TRANSMITERII PERINATALE A INFECŢIEI CU VIRUS HEPATIC B

Transmiterea verticală a infecţiei cu virus hepatic B se poate produce ocazional, în ciuda vaccinării nou-născuţilor. Absenţa eficienţei vaccinale a fost asociată la mamă cu un nivel înalt al viremiei. Acest studiu a urmărit 8 gravide cu nivele înalte ale viremiei tratate, în ultima lună de sarcină, cu 150 mg/zi Lamivudină. Titrurile ADN-VHB, Ag HBs, Ac anti-HBs şi Ac anti-HBc au fost determinate la naştere şi, respectiv, la 3, 6, şi 12 luni. Un lot de 24 copii, născuţi din mame Ag HBs netratate, a format grupul comparativ. Toţi copiii au fost vaccinaţi la naştere şi au fost urmăriţi timp de 12 luni. În grupul tratat cu Lamivudină, un copil din cei 8 (12,5%) a rămas Ag HBs şi ADN-VHB pozitiv după 12 luni de tratament. La toţi ceilalţi copii s-a produs seroconversia şi s-a menţinut seroprotecţia. La 3 copii s-a detectat ADN-VHB prin PCR. În grupul de control netratat transmiterea perinatală a infecţiei s-a înregistrat la 7 din cei 25 copii (28%). Scăderea viremiei la gravidele Ag HBs pozitive cu nivele înalte ale viremiei, prin administrarea Lamivudinei în ultima lună de sarcină, poate constitui o modalitate de a reduce riscul transmiterii virale la copii. (Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HGM, De Man RA, Schalm SW, Janssen HLA. Lamivudine treatment during pregnancy top revent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepatitis*, 2003 ; 10 (4) : 294).

Gabriela Balan

ROLUL POTENŢIAL AL ESTROGENILOR DE ORIGINE EQUINĂ IN PREVENIREA AFECŢIUNILOR CORONARIENE ŞI NEURODEGENERATIVE POST-MENOPAUZĂ

Forma oxidată a HDL (oHDL) poate induce moartea neuronală, având un rol important în patogenia bolilor coronariene. În cadrul studiului prezentat, autorii descriu un protocol de testare a capacităţii a 11 estrogeni de origine equină de prevenire a oxidării HDL, în funcţie de concentraţia lor. Ei au observat că equilenina, 17-β-dihidroequilenina şi 17-α-dihidroequilenina (estrogeni Δ^{6-8}) au fost cei mai puternici inhibitori ai oxidării HDL. Protecţia LDL faţă de oxidarea indusă de către HDL este accentuată prin adiţia de estrogeni, equilenina fiind mai activă în acest sens decât 17-β-estradiolul. Estrogenii de origine equină pot inhiba în mod diferenţat oxidarea HDL,iar dintre aceştia, compuşii Δ^{6-8} au activitatea antioxidantă cea mai puternică (Perrella J, Berco M, Cecutti A et al. Potential role of the interaction between equine estrogens, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) in the prevention of coronary heart and neurodegenerative disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis* 2003 ; 2 (1) : 4).

Odette Rogut

DICŢIONAR DE IMUNOLOGIE MEDICALĂ

L.M. Popescu, C. Ursaciuc, D.L. Radu, Olga Simionescu,
E. Radu, A.C. Bancu, D. Andronescu
Editura Universitară "Carol Davila" Bucureşti, ISBN 973-8047-84-6
544 pagini, 282 figuri color, 145 tabele color, anexă cu 247 molecule CD

"Dicţionarul de Imunologie Medicală", elaborat de academician L. M. Popescu şi colaboratorii şi apărut la Editura Universitară "Carol Davila" Bucureşti, constituie rezultatul unui demers de investigare menit să acopere o zonă vastă a ştiinţelor medicale, caracterizată prin dinamica explozivă a informaţiei şi numeroase conotaţii cu impact clinic şi terapeutic. În elaborarea acestui proiect de mare anvergură a fost antrenat un colectiv de autori cu specializări diferite, permiţând o tratare exhaustivă bazată pe o viziune de ansamblu interdisciplinară. Acest mod de abordare conferă materialului o calitate de excepţie, situându-l la nivelul celor mai valoroase dicţionare medicale editate pe plan mondial.

Cunoaşterea mecanismelor imunologice este utilă în înţelegerea, deopotrivă, a statusului fiziologic al organismului şi a multiplelor condiţii patologice. Dată fiind complexitatea domeniului imunologiei şi imunopatologiei precum şi dezvoltarea sa de ultimă oră, stăpânirea tuturor noţiunilor teoretice şi practice devine imposibilă pentru un medic de o altă specialitate. În acest context, cartea are o adresabilitate largă, venind în întâmpinarea necesităţii de instruire modernă şi perfecţionare a tuturor celor care lucrează fie în asistenţa medicală, fie în cercetare.

Modalitatea de definire a celor 2000 de termeni (molecule, celule, organe, mecanisme fiziologice şi fiziopatologice, afecţiuni, medicamente, tehnici) incluşi în dicţionar asigură eficienţa transferului informaţional către cititori aflaţi la diferite etape de cunoaştere şi aprofundare. Textul prezentării este însoţit de scheme, imagini clinice, imagini de microscopie optică şi electronică. Astfel, cartea realizează o expunere riguroasă, concisă şi excelent ilustrată a principalelor cunoştinţe moderne de imunologie fundamentală şi imunopatologie, punând în evidenţă importante corelaţii între aspectele patogenice, morfologice şi cele clinice.

Publicarea dicţionarului reprezintă o premieră ştiinţifică remarcabilă pentru literatura medicală în limba română. Prin profesionalismul cu care a fost concepută şi editată, prin actualitatea informaţiei, prin interdisciplinaritatea abordării şi prin calitatea ilustraţiilor, lucrarea se recomandă singură. Considerăm că semnalarea apariţiei dicţionarului este o datorie de onoare a oricărui periodic medical din România, şi, totodată, felicităm colectivul coordonat de academician L.M. Popescu pentru această lucrare de înaltă ţinută academică.

Prof. dr. doc. Gioconda Dobrescu

Conf. dr. Irina-Draga Căruntu

STRATEGIA ANTISENS

Roxana Georgiana Tauşer, Ortansa Stoica
Editura Junimea Iaşi, ISBN 973-37-0819-4

Indubitabil, trăim într-o lume în care progresul tehnico-ştiinţific este atât de rapid încât, cu greu, se poate ţine pasul cu noile descoperiri. Dacă, acum trei decenii, când autorul acestor rânduri se afla într-un stagiu postuniversitar la primul institut de cancer din lume (Roswell Park Memorial Institute - Bufallo N.Y.) abia se prefigura terapia genică, astăzi ea este o realitate. Aceste trei decenii au fost explozive informaţional şi au consemnat reuşite deosebite în descifrarea genomului uman şi a posibilităţilor de influenţare a unor fragmente ale sale. Mai târziu prin 1996, la un curs de terapie genică desfăşurat în Sicilia, profesorul american Caligiuri (care lucra tot în institutul menţionat mai sus) ne-a prezentat rezultatele obţinute în terapia unor neoplasme la bolnavi trataţi cu agenţi antisens, agenţi astfel concepuţi încât să determine apoptoza în celulele neoplazice. Aşa am luat cunoştinţă de pătrunderea terapiei antisens în clinica umană. Au mai trecut de atunci nişte ani, s-au mai realizat progrese notabile şi constat cu bucurie că şi la noi s-au format specialişti care s-au familiarizat cu strategiile antisens suficient de bine încât le pot prezenta ca un tot închegat într-o monografie.

Roxana-Georgiana Tauşer şi Ortansa Stoica autoarele volumului *"Strategia antisens"* au sistematizat în 14 capitole cunoştinţele actuale ale domeniului. După ce trec în revistă principiile fundamentale şi chimiei oligonucleotidelor antisens, autoarele dedică următoarele capitole metodologiei analitice, farmacotoxicologiei şi terapiei cu aceşti agenţi. Nu scapă unui cititor interesat utilizările în terapia afecţiunilor neoplazice, a unor afecţiuni antiiflamatorii, virale ş.a.

Capitolul 13 este unul dintre cele mai interesante deoarece tratează rolul oligonucleotidelor antisens în neuroştiinţe. Se relevă astfel modul de interferare a acestor molecule cu diversele sisteme de neurotransmiţători din sistemele colinergic, adrenergic, dopaminergic şi opioid. Se prefigurează posibilitatea prevenirii şi tratării hiperalgeziei persistente prin inhibarea genelor timpurii cu oligonucleotide antisens.

Ultimul capitol trece în revistă posibilităţile de dezvoltare a acestui fascinant domeniu în ambele direcţii posibile: ca instrument de studiu a funcţiei genelor şi ca medicamente ale mileniului al treilea.

Ultima direcţie dă de gândit farmacologilor care trebuie să-şi modifice "din mers" modul de abordare a medicamentului nou, să-şi completeze mereu cunoştinţele de genetică şi să-şi imagineze noi strategii terapeutice.

O bibliografie bogată completează firesc acest volum îngrijit tehnoredactat, apărut la editura Junimea, volum ce se adresează oricărui medic sau biolog care doreşte să fie la curent cu noile descoperiri ale geneticii şi cu implementarea acestora în fiziologie, fiziopatologie şi terapeutică.

Prof. Dr. Ostin C. Mungiu

SOCIETATEA DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE ÎN PERIOADA IANUARIE - IULIE 2003

LUNA IANUARIE 2003

1. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (10 ianuarie)

a) Validarea diagnosticului în studiile clinice şi populaţionale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Botez

b) Metode de cunoaştere şi de studiu a morbidităţii şi factorilor de risc în populaţii teritoriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Mica

c) Prevenirea artropatiilor şi rezolvarea medicală/recuperatorie a bolnavilor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Gaube

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (16 IANUARIE)

a) Dislepidemia în diabetul zaharat - consideraţii etiopatogenice şi terapeutice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Bela Belovici

b) Diagnosticul etiopatogenic al insuficienţei cardiace drepte - o problemă pentru practician (prezentare de caz). Dr. Elena Strobescu, Dr. Anca Ignat, Dr. Gabriela Frăsineanu

c) Neuropatia autonomă cardiacă diabetică (prezentare de carte). Dr. Elena Strobescu

d) Carvedilol - Studiul Carmen. Oana Voinea - reprezentant medical firma Hoffman La Roche

3. SECŢIA NEUROLOGIE (21 IANUARIE)

a) AVC ischemic si dolicoectazia arterelor intracraniene. Dr. Diana Hodorog

b) Complicaţii neurologice în 2 cazuri de Sdr. Pancoast-Tobias. Dr. Simona Andronic

4. SECŢIA CHIRURGIE (30

a) Exereze lărgite în cancerul gastric. Dr. D. Andronic, Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Prof. Dr. C. Pleşa, Conf. Dr. D. Niculescu, Conf. Dr. Şt. Georgescu, Conf. Dr. N. Dănilă, Dr. C. Lupaşcu, Dr. Elena Cotea, Dr. V. Filip, Dr. G. Dimofte, Dr. Niculina Florea, Dr. D. Ferariu

b) Şuntul peritoneo-venos, modalitate de tratament a asicitelor refractare la tratament conservator. Dr. A. Grigorovici, Dr. R. Dănilă, Dr. V. Gavrilovici, Dr. C. Velicescu

c) Programul de educaţie continuă sponsorizat de Societatea Română de Microchirurgie reconstructivă. Dr. D. Pieptu, Dr. M. Ionac

d) Un caz de tumoră stromală gastrică - raritate clinică şi histopatologică. Dr. A. Grigorovici, Dr. V. Gavrilovici, Dr. M. Moruzi, Dr. D. Ciobanu, Dr. D. Negru, Dr. Alina Pleşa

LUNA FEBRUARIE 2003

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (6 FEBRUARIE)

a) Aprecierea viabilităţii miocardice post infarct miocardic acut (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Paloma Manea

b) Etiopatogenia nefropatiei diabetice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Bogdan

c) XENDOS - XENICAL în prevenirea diabetului zaharat. Oana Voinea - reprezentant firma Hoffman La Roche

2. SECŢIA PNEUMOLOGIE (7 FEBRUARIE)

a) Strategia Dots în judeţul Iaşi ; rezultate după 5 ani. Prof. Dr. T. Mihăescu, Dr. Adriana Sorete Arbore

b) Aspecte ale evoluţiei endemice prin tuberculoză în municipiul Bucureşti, în anul 2002. Prof. Dr. C. Didilescu, Dr. T. Palaghianu, Dr. A. Ştefănescu, Dr. Mirela Tudorache, Dr. Manuela Gheorghiu, Dr. Aristiţa Lichiardopol

c) Rezultatele supravegherii epidemiologice a infecţiilor nosocomiale în Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi, în perioada 2002-2003. Conf. Dr. Doina Azoicăi

d) Diagnostic rar într-un caz de infecţie pulmonară severă la o tânără (prezentare de caz). Dr. Cristina Grigorescu, Dr. Daniela Boişteanu, Dr. A. Aramă

e) Expresia morfologică a carcinomului cu metastaze pulmonare (prezentare de caz). Dr. Irina Chiseliţă, Prof. Dr. Gioconda Dobrescu

f) Informare privind "Ziua Mondială a Tuberculozei". Dr. Violeta Cojocariu

3. SECŢIA FARMACOLOGIE (14 FEBRUARIE)

a) Implicaţii normale şi patologice ale manganului şi magneziului în organism (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Sofia Bistriceanu

b) Oxilipinele - o nouă clasă de lipide biologic active. Prof. Dr. M. Nechifor

4. SECŢIA OFTALMOLOGIE (26 februarie)

a) Actualităţi în diagnosticul şi tratamentul edemului macular cistoid (referat general). Dr. D. Brănişteanu, Prof. Dr. D. Chiseliţă

b) Dificultăţi terapeutice la un pacient cu pseudotumoră orbitară bilaterală (caz clinic). Dr. V. Rusu, Dr. M. Robu

c) Screening oftalmologic în cadrul programului "Ajutaţi copiii să spere" (caz clinic). Dr. Camelia Bogdănici, Dr. Corina Lupaşcu, Dr. Alice Preutesei, Dr. Cornelia Ciobanu, Dr. Elena Spac, Dr. C. Postolache

LUNA MARTIE 2003

1. SECŢIA FARMACIE (7 MARTIE)

a) Prepararea şi caracterizarea lipozomilor farmaceutici (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Odette Roguţ

b) Importanţa fitoestrogenilor în terapeutică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Anca Dragomirescu

c) Metode de analiză a alfatoxinelor (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr.Cornelia Mircea

d) Reprezentarea Companiei Farmaceutice Beaufour irsen

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (20 MARTIE)

a) Sistemul antioxidant în ateroscleroză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Florentina Palade

b) Sindromul Launois-Bensaude între istorie şi actualitate (prezentare de caz). Dr. Laura Ciobanu, Dr. D. Baltag, Dr. B. Ignat

c) Simbol şi cotidian în medicină (lucrare originală). Dr. Ecaterina Hanganu Turtureanu

d) Monopril. Farm. Camelia Chirică - reprezentant firma Bristol-Myers Squibb

3. SECŢIA PNEUMOLOGIE (21 MARTIE)

a) Situaţia sistemului de sănătate românesc (reformă, privatizare şi forţă de muncă) în opinia Spitalului Clinic de Pneumologie Iaşi (studiu realizat în colaborare cu Biroul Internaţional al Muncii, Geneva). Dr. A. Cernomaz, Dr. A. Cozma, Dr. C. Cojocaru, Prof. Dr. T.Mihăescu

b) Cauzele hiperleucocitozelor reactive. Dr. Elena Popa

c) Există o legătură între depresie si evoluţia pacienţilor cu tuberculoză pulmonară BK pozitivă? Dr. Valentina Eşanu, Dr. N. Trocin, Prof. Dr. T. Mihăescu

d) Boala exosteozată ereditară multiplă - condrom gigant de perete toracic. Dr. C. Mitrofan, Dr. L. Farmatu, Dr. C. Lovin, Dr. Cristina Moldovanu, Dr. G. Iosep, Dr. S. Bolog

e) Afecţiuni agravante ale tuberculozei pulmonare la copil. Dr. Nicoleta Brânză, Dr. Cristina Creţu

4. SECŢIA CHIRURGIE (27 MARTIE)

a) Diverticul Zenker. Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Dr. C. Lupaşcu, Prof. Dr. C. Pleşa, Prof. Dr. M. Chifan, Dr. G. Dimofte, Dr. Felicia Crumpei, Dr. R. Moldovanu, Dr. Simona Niculescu

b) Laparostomia în tratamentul infecţiilor grave intraperitoneale. Conf. Dr. Cristina Dăscălescu, Dr. Lidia Andreescu, Dr. Al. Grigorovici, Dr. L. Dodu, Dr. I. Huţanu

c) Plagă toracică transfixiantă cu retenţie de corp străin. Dr. C. Moroşanu, Dr. I. Preda, Dr. C. Roată, Dr. Laura Ciuhodaru, Dr. Carmen Buga, Prof. Dr. Şt. Mihalache

5. SECŢIA PEDIATRIE (27 MARTIE)

a) Sindromul de malnutriţie- factor de prognostic rezervat la copilul dializat. Prof. Dr. O. Brumaru, Dr. Mihaela Munteanu, Dr. Codruţa Haliţchi

b) Prezentare medicament. Firma Pfizer

c) Endocardită infecţioasă (prezentare de caz). Clinica I Pediatrie

d) Sindrom de compresiune mediastinală (prezentare de caz). Clinica a IV-a Pediatrie

6. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (27 MARTIE)

a) Manifestări neurologice în infecţia cu HIV-SIDA. Dr. E. Moldovan

b) Requip în tratamentul Parkinsonului - studiu preliminar. Dr. Florentina Danciu, Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Pseudotumor cerebri. Dr. Cristina Băluţ

7. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (28 MARTIE)

a) Profilaxia hepatitei virale A. Dr. E. Iacob

b) Actualităţi privind expunerea profesională la radiaţii ionizante în România. Dr. Mihaela Ghineţ

c) Caracteristicile expunerii profesionale la radiaţii ionizante a personalului din sectorul asistenţei medicale. Dr. Mihaela Ghineţ

d) Probleme actuale şi controverse privind etiopatogenia astmului bronşic. Dr. Letiţia Doina Duceac

LUNA APRILIE 2003

1. SECŢIA DERMATOLOGIE (7 APRILIE)

a) Cercetări cu privire la etiopatogenia şi profilaxia psoriazisului. Dr. Liliana Jurca

2. SECŢIA ANESTEZIE ŞI TERAPIE INTENSIVĂ (10 APRILIE)

a) Fiziopatologia ARDS. Dr. Liliana Colar

b) Suportul ventilator în ARDS. Dr. D. Dăscălescu

c) Terapia non-ventilatorie în ARDS. Dr. Sînziana Patraulea

d) Prezentare de caz. Dr. Sînziana Patraulea

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE(17 APRILIE)

a) Identificarea ischemiei miocardice prin probe de stress (referat general în cadrul tezei de doctorat). Dr. Paloma Manea

b) Stresul oxidativ în etiopatogenia aterosclerozei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Bobulescu

c) Sfântul care zbura (prezentare cu tematică religioasă). Şef lucrări dr. Laura Ciobanu

d) Abordul hipertensiunii arteriale cu Psysiotens la pacienţii cu sindrom X metabolic. Dr. Alina Radu - reprezentant medical firma Solvay Pharma

4. SECŢIA MORFOLOGIE (17 APRILIE)

a) Semnificaţia modificărilor vasculare în limfadenopatii. Prof. Dr. Maria Sultana Mihailovici, Dr. S. Teleman, Dr. D. Feraru, Dr. Carmen Botezatu

b) Septicemie cu Cryptococcus neoformans la un copil cu HIV pozitiv (prezentare de caz). Dr. Doina Mihăilă, Dr. Doina Butcovanu, Dr. P. Plămădeală, Dr. Liliana Varlam

c) Leiomiosarcom cardiac (prezentare de caz). Dr. Doina Butcovanu, Dr. Doina Mihăilă, Prof. Dr. G.I.M. Georgescu

d) Carcinom anaplazic tiroidian (prezentare de caz). Dr. Delia Ciobanu, Prof. Dr. Niculina Florea, Dr. D. Feraru, Dr. Loretta Cozma, Prof. Dr. E. Carasievici

5. SECŢIA FARMACOLOGIE (17 APRILIE)

a) Oxazolidinele şi importanţa lor terapeutică. Prof. Dr. M. Nechifor

b) Tehnici şi metode de evaluare şi cuantificare a eficacităţii medicaţiei antidepresive (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Cristina Văideanu

6. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (21 APRILIE)

a) Rezultatele unor cercetări epidemiologice privind prevalenţa purtătorilor de streptococ beta hemolitic grup A şi eficienţa măsurilor de neutralizare a potenţialului de sursă a acestora (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Chiriţă

b) Evaluări clinico-epidemiologice asupra utilizării metodelor contraceptive la nivel mondial în România (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A. Cozma

c) Validarea diagnosticului bolilor în studii clinice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Botez

d) Prevenirea artropatiilor şi rezolvarea medicală/recuperatorie a bolnavilor. Metode, posibilităţi medicale şi balneofizioterapeutice (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Gaube

e) Metode de cunoaştere şi de studiu a morbidităţii factorilor de risc şi a consumului medical în populaţii teritoriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Nica

7. SECŢIA CHIRURGIE (24 APRILIE)

a) Stadializarea preoperatorie a cancerului de esofag (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Păcurariu

b) Diverticul Zenker - 2 cazuri clinice. Dr. V. Scripcariu, Dr. V. Gavrilovici

c) Apendicită acută cu abces rezidual localizat atipic (caz clinic). Dr. G. Dimofte, Dr. L. Dubei, Dr. Lili Lozneanu, Dr. Corina Ursulescu, Dr. Felicia Crumpei

LUNA MAI 2003

1. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (13 MAI)

a) Rolul oxidului nitric în bolile autoimune sau mediate autoimun şi în diabetul zaharat tip II (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Mihaela Şotropa

b) Particularităţile hipertensiunii arteriale în diabetul zaharat de tip II şi în scăderea toleranţei la glucoză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Gabriela Ifteni

c) Tratamentul osteoporozei cu Fosamax 70 mg : eficienţă şi complianţă maximă. Dr. R. Damian - reprezentant firma MSD (Merk Sharp&Dohme)

2. SECŢIA RADIOLOGIE (14 MAI)

a) Boala Paget osoasă. Dr. Oana Arhire, Dr. Marcela Ioja

b) Evaluarea ecografică a chistului hidatic abdominal. Dr. Anca Drăgean, Dr. Felicia Crumpei

3. SECŢIA MEDICINĂ PREVENTIVĂ (26 MAI)

a) Metode şi mijloace de prevenţie în astmul bronşic la copil. Succese şi limite (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Letiţia Doina Duceag

b) Implicaţiile medicale şi socio-economice nefavorabile determinate de hepatita virală B, în variate categorii populaţionale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Elena Duca

c) Evaluări epidemiologice ale incidenţei şi prevalenţei unor cauze de morbiditate la unele categorii de tineri adulţi din Moldova (România) (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. C. Botez

d) Consideraţii epidemiologice, clinice şi de laborator privind impactul asupra stării de sănătate la nivel populaţional urmare a promovării contracepţiei hormonale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. A.Gh.T. Cozma

e) Consumul medical şi factorii care-l condiţionează în populaţii teritoriale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. J. Nica

f) Influenţa factorilor externi asupra creşterii şi dezvoltării copiilor de la 0 la 3 ani (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D.F. Petrariu

4. SECŢIA PNEUMOLOGIE (30 MAI)

a) Implicaţii imunologice în sindromul hematologic de stress. Dr. Elena Popa

b) Atitudinea şi cunoştinţele cu privire la fumat a personalului Universităţii Tehnice "Gh. Asachi" Iaşi. Dr. C. Cojocaru, Dr. Cristina Creţu

c) Dedicaţie Zilelor Mondiale Fără Tutun. Dr. Antigona Trofor

d) Salmoneloza pleurală. Dr. Daniela Diculencu, Dr. C. Mitrofan

5. SECŢIA OTONEUROLOGIE ŞI AUDIOLOGIE (29 MAI)

a) Neurobiologia surdităţii (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Corina Butnaru

b) Metode de explorare paraclinice în neurinomul de acustic (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. B. Oprişan

LUNA IUNIE 2003

1. SECŢIA OTONEUROLOGIE ŞI AUDIOLOGIE (5 IUNIE)

a) Etiopatogenia sinuzitelor la copii. Dr. Melania Dabija

b) Diagnosticul diferenţial al otoragiilor. Dr. Carmen Chiorăscu

2. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (9 IUNIE)

a) Fiziopatologia hipertensiunii arteriale esenţiale (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. D. Iliescu

b) Polichistoza hepato-renală asimptomatică diagnosticată la un pacient de 39 ani (prezentare de caz). Dr. Sînziana Lovin, Şef lucrări dr. Laura Ciobanu, Dr. Corina Dima

c) Pilula întâlnirii. Şef lucrări dr. Laura Ciobanu

d) SORTIS - prezentarea studiului ASCOT. Dr. Veronica Roşu - reprezentant firma Pfizer

3. SECŢIA RADIOLOGIE (11 IUNIE)

a) Aspecte ecografice ale chistului de coledoc la adult. Dr. Andreea Constantinescu, Dr. Felicia Crumpei

b) Biostatistica - elemente introductive. Dr. S. Ghiorghiu

4. SECŢIA NEUROLOGIE STOMATOLOGICĂ (19 IUNIE)

a) Posibile corelaţii între hipercolesterolemie şi AVC. Prof. Dr. Cornelia Zaharia, Dr. Valerica Tudorică

b) Disfuncţiile nervilor cranieni în domeniul oro-facial. Prof. Dr. L. Pendefunda

c) Între adevăr şi miracol. Prof. Dr. T. Stamate

5. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (24 IUNIE)

a) Aprecierea funcţionalităţii miocardice prin echocaediografie (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Paloma Manea

b) Rolul ficatului în reglarea hemodinamică (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Lucia Corina Dima Cozma

c) Pilula întâlnirii

d) ACCUPRO - inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu studii doveditoare în ameliorarea disfuncţiei endoteliale. Dr. Veronica Roşu - reprezentant medical Compania Pfizer

6. SECŢIA CHIRURGIE (26 IUNIE)

a) Necesitatea rezecţiei de mandibulă în carcinoamele cavităţii orale. Prof. Dr. D. Gogălniceanu, Prof. Dr. Eugenia Popescu, Dr. C. Mihai, Dr. Gr.D. Mihalache, Dr. M. Ciofu

b) Litiaza veziculară după intervenţiile gastrice. Posibilităţile şi limitele laparoscopiei. Prof. Dr. E. Tîrcoveanu, Conf. Dr. D. Niculescu, Dr. Şt. Georgescu, Dr. C. Bradea, Dr. D. Lăzescu, Dr. Oana Epure, Dr. Diana Andone

c) Duodenopancreatectomia cefalică de indicaţii diverse. Dr. Fl. Grecu

d) Boala ereditară exostozantă multiplă - condrom de perete thoracic. Dr. C. Mitrofan, Dr. L. Farmatu, Dr. C. Lovin, Dr. S. Bolog

7. SECŢIA GERIATRIE GERONTOLOGIE (26-28 IUNIE)

CONGRES NAŢIONAL DE GERIATRIE GERONTOLOGIE "CALITATEA VIEŢII VÂRSTNICULUI"

MANIFESTĂRI ŞTIINŢIFICE LUNA IULIE 2003

1. SECŢIA FARMACIE (3 IULIE)

a) Compuşi bioactivi din alliu cepa (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Gabriela Tataranga

b) Antiinflamatoare nesteroidiene (referat în cadrul tezei de doctorat). Farm. Genoveva Horeanu

c) Prezentarea portofoliului de produse farmaceutice - Abbot Laboratoires

2. SECŢIA ORL (7-9 IULIE)

Al VI- lea Curs Internaţional de Chirurgie a osului temporal. Organizator Prof. dr. D. Mârţu

Cursul susţinut de: Prof. dr. P. Claros -Spania, Prof. dr. D. Mârţu - România, Prof. dr. C. Barajados - Spania, Şef lucrări dr. L. Rădulescu- România

3. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (8 IULIE)

a) Tratamentul imunosupresor în transplantul renal (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Irina Buhaescu

b) Afectarea vasculară structurală şi funcţională la pacienţii non-renali: descriere, determinanţi, impact patologic, analiza critică a metodei de lucru (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. P. Gusbeth-Tatomir

c) Probleme de diagnostic la un caz cu sindrom ascito-edematos. Dr. G. Veisa

d) Pilula întâlnirii. Prof. dr. Gh. Macarie

e) Memo -prezentare generală. Dr. B. Nedelcu - reprezentant firma Pharco

4. SECŢIA MEDICINĂ INTERNĂ ŞI CARDIOLOGIE (15 IULIE)

a) Tulburări ale metabolismului lipidic în ateroscleroză (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. Florentina Palade

b) Acţiunea agenţilor farmacologici asupra microcirculaţiei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. R. Negru

c) Conceptul actual asupra genezei şi evoluţiei aterosclerozei (referat în cadrul tezei de doctorat). Dr. M. Turiceanu

d) Teoria factorilor în esenţa lumii reale. Şef lucrări dr. Ecaterina Hanganu-Turtureanu

IN MEMORIAM

Prof. Dr. LORICA GAVRILIŢĂ
(30 mai 1928 - 7 august 2003)

A trecut în lumea umbrelor la data de 7 august 2003 doamna prof. dr. Lorica Gavriliţă, distins profesor, remarcabil specialist şi organizator deosebit.

Născută pe meleagurile Bârladului, doamna prof. dr. Lorica Gavriliţă a absolvit în 1947 prestigiosul liceu „Iorgu Radu" şi în 1953 Facultatea de Medicină din Iaşi. Formarea ca anatomo-patolog a început imediat după terminarea facultăţii, mai întâi în laboratorul Institutului de Cercetări Medicale a Academiei RSR - Filiala Iaşi, apoi la Catedra de anatomie-patologică a Facultăţii de Medicină sub îndrumarea prof. Ş. Brătianu şi prof. L. Wasserman, de a căror experienţă didactică şi ştiinţifică a beneficiat în mare măsură. Din 1958 parcurge toate treptele ierarhiei didactice până la titlul de profesor de Morfopatologie (1975), şef de disciplină cu rol de coordonare a întregii activităţi.

Prof. dr. Lorica Gavriliţă s-a distins prin remarcabile calităţi didactice, astfel că în activitatea de predare a urmărit în permanenţă introducerea concepţiilor şi achiziţiilor noi ale medicinei contemporane, corelarea noţiunilor teoretice şi practice de morfopatolgie cu patologia clinică, iar prin prezentarea sistematizată a acestor noţiuni complexe şi-a câştigat renumele printre studenţi şi rezidenţi pentru cele mai bune cursuri.

În anul 1969, a lucrat ca bursier OMS la Facultatea de Medicină din Paris, Laboratorul de Anatomie-Patologică (Prof. J Delarue) şi Institutul de Histochimie (Prof. RJ Wegmann) unde a dobândit multă experienţă ce a fost ulterior valorificată în activitatea Laboratorului din cadrul Disciplinei Morfopatologie. În peste 35 de ani de activitate didactică şi ştiinţifică, a format specialişti şi doctori în ştiinţele medicale care au abordat teme de cercetare cu mare impact în domeniul patologiei. În tematica de cercetare d-na prof. dr. Lorica Gavriliţă a abordat probleme de morfopatologie cu caracter fundamental dezvoltate prin studii experimentale şi morfo-clinice; studii anatomo-clinice axate pe unele aspecte mai importante ale morfopatologiei întâlnite în practică cu implicaţii în elucidarea unor probleme de diagnostic sau conduită terapeutică; cazuistică cu interes practic pentru raritate sau dificultăţi de diagnostic in patologie. Ca metodologie de cercetare a utilizat metode experimentale de histochimie, de microscopie cu fluorescenţă, tehnici de citochimie şi microscopie electronică. A fost pasionată de problemele majore ale morfopatologiei cu contribuţii originale îndeosebi în patologia digestivă prin studii de microscopie electronică a sistemului endocrin difuz gasto-intestinal, dar şi în patologia obstetricală şi ginecologică, în morfopatologia timusului şi în patologia stomatologică. Toate activităţile didactice şi de cercetare au fost în strânsă legătură cu activitatea practică de diagnostic, prin care au fost formate şi cadrele didactice din colectivul actual al disciplinei Morfopatologie.

Ca o recunoaştere a întregii activităţi didactice şi ştiinţifice a primit medalii şi Ordinul Muncii clasa a III conferit de Consilul de Stat.

Eforturile didactice şi ştiinţifice au fost completate de cele privind organizarea şi îndrumarea activităţii Institutului de Medicină şi Farmacie Iasi în calitate de rector.

Viaţa prof. dr. Lorica Gavriliţă rămâne o pildă de angajare activă în rezolvarea problemelor profesionale, ştiinţifice şi organizatorice. Amintirea domniei sale va rămâne în inimile celor care au cunoscut-o, care au apreciat-o şi pentru care a constituit un model.

Prof. dr. Maria Sultana Mihailovici

IN MEMORIAM

Lector RADU URSACHE
(10 august 1948 - 8 august 2003)

Radu Ursache se naşte la 10 august, 1948, fiu al lui Vasile şi Eufrosina, ţărani simpli din satul Mînjeşti, comuna Mogoşeşti, judeţul Iaşi, alături de alţi 6 fraţi şi 3 surori. Copilul Radu îşi începe educaţia în sânul familiei şi la şcoala din satul natal în spiritul respectului pentru natură, familie, muncă. În acest spirit, mama, pădurea şi satul natal îl vor inspira şi vor fi la rădăcina creaţiei sale: UNIMEA SISTEMA URSACHIA - GEOVIONOMOEGOCRATIA - UNIVERSALISTICA SI SFAT UMANITAR (1966-2003).

După absolvirea şcolii de 7 ani, între 1962-1966 urmează studiile liceale la Liceul Internal „C. Negruzzi", Iaşi. Această perioada este umbrită de moartea tatălui şi o dificilă situaţie materială, iar tânărul Radu ia asupra sa întreţinerea familiei şi şcolarizarea fraţilor şi surorilor încă de la această vârstă fragedă, o responsabilitate asumată şi ulterior.

Între 1966-1971 urmează cursurile Universităţii „Al. I. Cuza", Iaşi, Facultatea de Litere, Specializarea Limba şi literatura engleză - Limba şi literatura română. Imediat după absolvire, este angajat de către Institutul de Medicină şi Farmacie, Iaşi, la Catedra de limbi moderne, Specialitatea Limba engleză, moment din care începe o deosebit de fructuoasă carieră profesională. In paralel, încă de pe băncile studenţiei, Radu este cunoscut şi ca vestitul ghidul turistic « REX » al Oficiului Naţional de Turism Mamaia.

Anul 1976 este marcat de absolvirea, ca Şef de Promoţie, a Şcolii militare de ofiţeri în rezervă (cu gradul de locotenent).

Numirea, în 1978, ca Şef al Disciplinei de Limbi moderne a I.M.F., Iaşi, reprezintă o primă recunoaştere oficială a implicării sale, între care amintim aici doar participarea, în 1975, la programul "Linguistics and the Teaching of English", Universitatea Reading, Anglia.

În 1979 se oficializează intensa şi constructiva sa implicare în viaţa studenţilor români şi străini în Universităţile româneşti, prin înfiinţarea şi numirea sa la conducerea Oficiului pentru studenţi străini în Centrul Universitar Iaşi. De asemenea, tot în 1979 înfiinţează şi conduce timp de mai mulţi ani Cenaclul « Prietenia » pentru studenţii medicinişti din toate ţările. În plan personal, anul 1979 marchează căsătoria cu Rus Mariana şi naşterea fiicei, Ioana, în viaţa căreia va fi o prezenţă pozitivă nelipsită.

Din iniţiativa, concepţia şi organizarea lui, la 1 iulie 1981 se inaugurează la I.M.F. Iaşi primul Cabinet universitar de documentare şi asistenţă lingvistică din România, dotat cu un Laborator fonetic de primă ţinută. Evenimentul este însoţit de organizarea unui Simpozion Naţional. Începutul anului universitar 1981-1982 îl găseşte pe Radu Ursache în funcţia de lector universitar, iar, pentru meritele sale, Ministerul Educaţiei îi acordă titlul şi diploma « Distinguished Lecturer of English in România ».

În 1985 este numit Şef al colectivului de Limbi moderne a I.M.F. Iaşi, funcţie reconfirmată de-a lungul anilor în repetate rânduri.

În mijlocul schimbărilor introduse de decembrie '89, activitatea lui Radu Ursache în anii '90 reprezintă un model de claritate şi eficienţă. Astfel, în 1990 devine membru fondator al "The Romanian Association for English and American Studies", în 1991 este remarcat de Comitetul European pentru Relaţii Stiinţifice şi Culturale cu România şi tot atunci înscrie în cadrul programului TEMPUS tema de cercetare „Programe educaţionale bilingve şi multilingve pentru personalul sanitar : elaborarea cursurilor de prelegeri, manuale şi dicţionare bilingve şi multilingve - mijloacele audiovizuale : seminarul şcoală şi profesorul - metode de testare : certificarea".

În cadrul URSACHIEI sale, tot în linia acestei preocupări, Radu Ursache elaborează „Testele lui Radu Ursache pentru Evaluare" TRUE şi eliberează de-a lungul timpului mii de Diplome şi Certificate de competenţă lingvistică recunoscute internaţional. De asemenea, se implică în programul PROSPER (Project for Special Purposes English for Romania) al Consiliului Britanic, Bucureşti, participând la numeroase cursuri şi seminarii începând din 1993. Merită să amintim aici vizita sa la Institute for Applied Language Studies, University of Edinburgh, Scoţia, (1994), unde creaţia sa, "Universalistica and Anglistica: Multidisciplinary Medical English Linguistics - Analysing, Learning and Teaching Multidisciplinary Medical English Terminology: The Syllabus, Lesson Plans and Teaching Team - Writing Texts, Textbooks, Tests etc. : the Medical Anglist" primeşte recunoaşterea internaţională.

RADU URSACHE
URSACHIA

Această recunoaştere este ulterior întărită în 1996, la Conferinţa "Teaching and Testing English for Special Needs", Pecs, Ungaria, şi definitiv confirmată de către lumea medicală propriu-zisă în acelaşi an, o dată cu participarea la "World Congress of Cardiology", organizat la Atena de către Greek Society of Telemedicine, General Hospital of Nikaia Piraeus, National Polytechnic School of Athens şi London Chest Hospital. Radu Ursache prezintă lucrarea "The Origins of Medical Terminology", pentru care este premiat şi invitat să organizeze şi să susţină cursuri la Advanced Technology Centre, Atena, Grecia.

În consecinţă, relaţiile cu Grecia se strâng şi mai mult, prin răspunsul la invitaţii precum în 1998, lansată de Athens General Clinic, Cardiac Surgery Department, pentru seminarii de "Universalistica and Multiclinical Anglistica" din cadrul deja bine-cunoscutei "URSACHIA", sau în 1999, lansată de National and Capodistrian University of Athens, Faculty of Sciences, pentru "Seminars of Universalistica and Sfat Umanitar: Carpatia and Olympia System and Models: Ellada in Romania and Romania in Ellada - Alma Mater Multilingua Iassiensis atque Atheniesis".

În plan naţional, Radu continuă să fie prezent la numeroase manifestări ştiinţifice, printre care ediţii ale "The National Conference of Medical English - The Importance of Medical English for Medical Professionals", Bucureşti, unde cinsteşte memoria dascălilor săi (2001 - „Viorica Dobrovici - In Memoriam").

Recunoaşterea sa pe plan mondial este reconfirmată în 1999, când The American Biographical Institute îi acordă "Distinguished Leadership Award" şi îi include biografia în "The International Directory of Distinguished Leadership", pentru toată activitatea sa şi pentru deviza sa "*Sănătate pentru toţi, acum şi pentru totdeauna / Health for all, now and forever*".

În noul mileniu, Radu Ursache continuă neobosit pe aceeaşi linie, concepând şi organizând la Iaşi Acţii şi Seminarii URSACHIA cu ocazia Zilelor Naţionale ale Elladei şi Suediei, conferinţe cu participare internaţională, introducând distinse personalităţi ştiinţifice elene în mediul universitar ieşean nu doar de la Univ. de Medicină şi Farmacie, ci şi de la Univ. „Al.I. Cuza", Facultatea de Geografie şi Geologie, şi Univ. Agronomică, în viaţa cărora a fost, de asemenea, profund implicat. *„Conceptele lui Radu Ursache din cadrul Unimea Sistema Ursachia - Universalistică şi Sfat Umanitar reprezintă o contribuţie unică lăsată umanităţii şi, în special, nouă, Comunitatea Academică"* (Prof. Univ. Dr. Michalis Dermitzakis, Decan al Faculty of Sciences, Prorector al Naţional and Capodistrian University of Athens, Ellada)

Anul 2003 îl găseşte pe Radu Ursache în mijlocul unor cercetări conforme cu interesul său pentru viaţă şi cu formarea ca lingvist. La Simpozionul Internaţional organizat de Facultatea de Horticultură a Univ. Agronomice din Iaşi, el atrage atenţia asupra pronunţiei greceşti (V) pentru litera „B", explicând astfel originea cuvintelor „viu", „viaţă", şi propune rectificarea „vio-" pentru „bio-" : „viologia" ca ştiinţa vieţii, „viografia" ca scrierea ei. El dă şi tonul acestei rectificări, vorbind despre „*GEOVIOCRATIA... sănătatea eului, geoviului, vieţii şi statului...*”.

Dispariţia sa fulgerătoare şi fără suferinţă, la 8 august 2003, îl surprinde în bucuria sărbătoririi vârstei de 55 de ani, în ipostaza sa caracteristică, cea plină de viaţă şi umor, la doar momente de la unui voios « *Rămas bun* ! » din partea familiei, prietenilor şi colegilor, el tocmai pornindu-se către îndrăgita Elladă, unde urmau să il aştepte noi experienţe alături de prieteni colegi, doctori, studenţi, părinţi.

"Domnul Profesor" a fost neobosit în activitatea de dascăl, CLAVIA sa (Club-Laborator-Atelier-Vivliotecă-Armonie) fiind dotată, din surse personale, cu toate materialele necesare învăţării mai multor limbi şi aplicării lor în mai multe domenii, pentru ca studenţii să nu fie supuşi la nici un fel de cheltuială, de unde şi numele de „Scoala fără ghiozdan”. El a făcut *„totul pentru ca studentii să înveţe limba engleză cu plăcere şi cu rezultate excelente în ceea ce priveşte capacitatea lor de comunicare”* îndrumându-i *„să participe intelectual şi afectiv la dezvăluirea unei noi limbi şi prin ea a unui spaţiu cultural... cu dorinta de a le da cât mai mult din ceea ce dânsul gândise, dar şi încurajându-i să-şi exploreze propriile idei”* (Mirela Bardi, expert Consiliul Britanic, Bucureşti). Mii de studenţi îşi amintesc cu drag cum au învăţat să exprime înţelesuri pe acordurile „Baladei” lui C. Porumbescu sau în atmosfera „Amintirilor din copilărie” ale lui I. Creangă.

„Radu Ursache a fost un adevarat profesor, exemplu de viaţă pentru studenţi. A fost un caracter drept, care privea cu adevarată compasiune şi onestitate. O personalitate unica, cu foarte multe activităţi, menite în primul rând să trezească spiritul tinerilor, scopul să principal, pentru a îi ajuta să îşi elibereze propriile forţe interioare şi să se integreze ca oameni” (Conf. Dr. Fotini Pomoni Papaioannou).

„Atât în calitate de coleg, cât şi de cadru didactic, Radu Ursache s-a aplecat cu interes asupra fiecarui interlocutor şi a căutat să-i ofere răspunsuri optime şi individualizate. A făcut acest lucru consecvent, fără însă a uita sa se reprezinte pe sine şi convingerile sale, care nu au fost niciodata lipsite de creativitate şi de 'ursachism'... Fie ca urmaşii să îi surprindă şi reprezinte scânteierea” (Conf. Dr. Anca Colibaba).

În cei peste 30 de ani de activitate neîntreruptă în Universitatea de Medicină şi Farmacie, Iaşi, Profesorul Radu Ursache a fundamentat şi oferit soluţii practice pentru soluţionarea nevoilor universitare şi extrauniversitare, statale şi universale a căror umanitate, valoare şi rigoare au fost şi sunt confirmate de toti cei care l-au cunoscut şi beneficiat de ele.

Putem spune că, deşi multe din cele de mai sus reprezintă doar repere din viaţa distinsului Profesor Radu Ursache, esenţa fiinţei sale stă în calitatea sa de *„sfator umanitar”* cu soluţii de normalizare a vieţii împreună, în harul său de a asculta, înţelege şi ajuta pe toţi cei care au avut nevoie de el, indiferent de statut social, vârstă, naţionalitate, şi în felul său spiritual unic de a fi din fiecare clipă petrecută cu familia, prietenii, colegii şi studenţii.

Profesorul Radu Ursache este unic şi de neînlocuit. Să ne reamintim însă ceea ce tot el ne spunea mereu, cu convingere şi voioşie: *"O viaţă lungă nu este neapărat şi o viaţă bună, dar o viaţă bună este întotdeauna îndeajuns de lungă"*.

În final, Radu Ursache însuşi este cel care ne ajută cel mai mult să îl definim, „autoviografia” sa fiind şi cea mai cuprinzătoare - „EGO SUM... CINE-I CE ? - EGO URSACHE RADU URSACHIA SUM...”.

« SĂNĂTATE PENTRU TOŢI,
ACUM ŞI PENTRU TOTDEAUNA »

INDEX AUTORI

Afzali B, 89
Agharazii M, 89
Agoroaei L, 184, **747**
Albu A, 618, **622**
Albu M, 618, 622
Alexa ID, **448**, 502
Alexa O, **414**
Alexandru IG, 439
Amălinei C, 646, 743
Ambăruş V, 802
Anisie E, 282, 383, 556
Antohe I, **512**
Anton C, 650, **798**
Anton E, 798
Antonesei I, 192
Apostol D, 886
Apostu M, **214**, 218
Apreotesei A, 868
Aprodu G, **409**, 834
Arsenescu C, 453
Artenie A, 35, 66, 282, **383**, 551, **727**
Artenie R, **35**, 66, 98, **282**, 383, 399, 551, 727
Artenie V, 727
Aslău DA, 856
Astărăstoae V, 208
Aursulesei D, 204
Azoicăi D, **163**, 250, 479, 502, **791**, 906

Balasanian M, 453
Baltag D, **131**
Barbacariu L, 78, 393, 556, 570
Bădescu M, 46
Bădicuţ I, 595
Băicuş A, 545, 772
Băicuş C, **545**, **772**
Bibire N, 214, **218**, 223
Biru C, 429
Bîrleanu C, 153
Bîşcă L, 197
Blidaru I E, **204**
Bogdan A, 113
Boian I, 841
Boiculese LV, **424**, 781, 791, 802, **906**
Boişteanu D, 699
Bologa C, **809**
Boloşiu HD, 545, 772
Boneville JF, 822
Borza C, 453, 881
Botez C, 409
Botez P, **913**
Botnariu G, 282, 383
Bozomitu L, 633
Bradea C, 148
Brănişteanu D, **125**
Brumariu O, 86, **253**, 786
Budurcă AR, 140
Buiuc D, 595
Bulat C, **197**
Bulimar V, 609, 851
Burcoveanu C, **459**
Burdujan A, 98, 399
Burlea M, 136
Butcovan D, 208, **453**, **881**
Butnaru E, 184, 747

Carasevici E, 349, 540
Cârdei E, **633**
Cărăuleanu A, 627
Cărăuşu EM, **173**, 429
Căruntu ID, **9**, 560, **354**, 388
Chelărescu D, 388
Chiriac R, 609, 851
Chiriac S, **108**
Cianga C, **349**, **540**
Cianga P, 349, 540
Cijevschi Prelipcean C, **51**, 288, 298
Ciobanu O, **444**
Ciochină AD, 429, 657
Ciocoiu M, **46**
Ciofea O, 802
Cîrdei C, 641, 817
Cobzeanu MD, **657**
Cochron S, 822
Cociorvă A, **343**
Cocoş N, 204
Codrescu C, 113
Cojocaru C, 59
Colev-Luca V, 46, **227**
Coman EA, **113**, 121, **418**, 551
Coman G, 877
Constantinescu G, 448
Constantinescu L, 51
Corcaci C, 163, 759
Cosmei A, 393
Cosmescu A, 78, **556**, 570
Cosovanu A, 35, 98, 399, 802
Costache C, 153, 603, 846
Costea I, **609**, **851**
Costea R, 579
Costin M, 306
Costuleanu M, 102, 361, 710
Costuleanu N, 102, **361**
Cotea E, 817
Cotrutz C, 125, 560
Cotrutz CE, 125
Cotuţiu C, 743
Covic A, **89**, 636
Covic M, 28, 261
Cozma A, 687
Cozma CD, 108
Cozma L, 349, 540
Crauciuc E, **889**
Creţeanu M, 518
Cristea C, 575
Crumpei F, 817, 893
Crupa M, 78
Cucer F, 253
Cuciureanu D, **268**

Dahorea C, 877
Damian M, 197
Daniil C, 200, 613
Dascălu A M, 148
David C, 841
Dănilă G, 192, **439**
Dănilă Gh, 872
Dănilă L, 618, 622
Diaconescu M R, 609, 851
Diaconescu V, 881
Diaconu C, 192, 349, 540
Diaconu G, **136**
Diculencu D, 781
Dima F, 435, **661**, 665
Dimitriu AG, 86
Dimitriu G, 424
Dimofte G, 817
Dobrescu G, 125, 560
Doniga S, 197
Dorneanu O, **781**, 906
Dorneanu V, 188, 214, 218, 223, 435, 665
Dorobăţ C, 763
Doroftei S, 856
Drug VL, 51, 288, **298**, 657, 798
Dubei L, **641**, 893
Duca E, **479**, 763
Duhaut P, **247**
Duma O, **528**

Etievent JP, 822

Falcoz PE, 822
Felea D, 78, 393, 556, 570
Filip C, 66, **179**, **388**
Filip F, 409, 831
Floarea Strat A, 743
Florea A, 371, 375
Florea C, 388
Foia I, 618
Foia L, 361
Fotea V, 200
Frasin M, 136

Gafiţanu E, 337
Gavăt V, **737**,
Gavrilescu S, 409
Georgescu D, 786
Georgescu GIM, 453, 881
Georgescu N, 414
Georgescu Şt, 200, 641, 817, **893**
Gheorghiu DC, 613
Gheorghiu V, 404, **603**, **846**
Gheorhiţă N, 179
Gherase F, **188**
Gherasim RM, 903
Ghiciuc C, 192
Ghitler N, 179
Ghiuru R, 802
Glod M, 609, 851

Goldsmith D J A, 89
Gorduza EV, **28**, **261**
Goron MAT, 903
Goţia DG, 831
Goţia S, 886
Grecu F, **317**
Grigoraş C, **312**, 718
Grigore I, 136, 595
Grigorescu E, 188, 665
Grigoriu C, **208**
Grigorovici A, 197
Gurzu B, 102, 710
Gusbeth-Tatomir P, 89

Haulică I, 35, **699**, 727
Hău G, 459
Hermeziu O, 140
Hountis D, 306
Hrustovici A, 98, 399
Hurduc V, 418
Hurjui J, 809
Hurmuzache M, 759

Iacobaş DA, **534**
Iacobaş S, 534
Ianovici N, 809
Ignat B, 131
Ilicenko D, 184, 747
Indrei A, 429
Indrei LL, 173, **429**, **618**, 856
Ionescu C, 834
Ionescu CR, 560
Ionescu SD, **98**, **399**
Iordache M, 204
Ivan A, 163, **250**, 479, 687, 791
Ivan L, 881

Jari I, 200
Jayawardene S, 89, **636**
Jerca O, 108
Jităreanu C, 86

Kaili D, 822

Laba CD, 737
Lazăr D, 343
Lazăr MI, 343
Lăzescu D, 148, 641, 893
Lionte C, 809
Livadariu E, 72, 767
Luca E, 687
Luca V, 288, 565, 595, 763
Lupaşcu C, 148, 817
Lupaşcu Cr, **148**
Lupaşcu D, **192**
Lupaşcu I, **841**
Lupuşoru CE, 192

Macovei O, 173
Macovei S, 565
Maftei C, 393
Maftei M, 551, **575**
Malikian N, 636
Man MA, 903
Manciuc C, **763**
Manea P, 98, 399
Manole O Z
Matei V, 388
Maxim E, 834
Maxim R, 371, 375
Mătăsaru S, **78**, **393**, 556, **570**
Mihai C, 51, 288
Mihailovici MS, **367**, 379, **494**, 524, 654, 813
Mihalache D, **565**, **759**
Mihăilă D, 633, 786, **834**, 886
Mincă D, **579**
Mircea C, **184**, 747
Miron I, 786, 834, 886
Miron L, 298, **752**
Mitrică D, 298
Mitrofan C, 163
Mitu F, **72**, **487**, **767**
Mitu M, 72, 487, 767
Mocanu G, 179
Mocanu V, 227
Momanu O, 393, 556, 570
Moraru D, 633, 786
Moraru E, 886
Munteanu M, 253
Munteanu V, 409
Musca S, 371, **375**, 599, 650
Musteaţă FM, 435

Nabhan K, 459
Nadolu Gh, 889
Năstase V, 435
Neacşu CN, 817
Nechifor C, 388
Nechifor M, 179, 388, 872
Negru D, 153, 157, **200**, 404, **613**
Negru I, 153, 157, 404, 613
Negură A, 371, 375, 599
Nicolau C, 565
Niculescu D, 817
Nisioiu A, 113
Nistor N, 86
Novac C, **153**, 157, 404, 613

Omete R, 453
Onofrei C, 767
Onofrei M, **435**, 661, 665
Owen WJ, 636

Palade F, 448, **502**
Palel G, 113, **121**, 418
Panaghiu L, 448, 502
Pandele GI, 72, 108, 767
Pandeli C, **831**
Pandeli R, 831
Paraschiv O, 448
Păcuraru L, 881
Păcuraru M, 881
Păduraru D, 826
Păsăreanu M, **863**
Perjoiu M, 791
Petrea R, 459
Petrescu C, **856**
Petrescu Gh, **102**, 361, 710
Petrescu Z, 125
Petriş O, 809
Petroaei A, 78, 393, 556, 570
Petrovanu C, 113, 121, 418
Petrovanu R, 113, 418
Pintilie DG, **826**
Plămădeală P, **654**, 834, 863
Pleşa A, **733**
Poiată A, 595, **589**
Pop CM, **903**
Popa G, **337**
Popa I, 298
Popa R, 459
Popovici I, 551, **877**
Pricop A, 404
Pricop C, 153, **157**, **404**, 613
Pricop F, 889
Pricop M, **371**, 375, **599**
Prisăcariu I, 565
Proca M, 184, 747
Prodan C K, **524**
Profire L, 439, **872**

Radu S, 579
Radu V, 603, 846
Răileanu C, 826
Reuţ C, 613
Reuţ R, 200
Rezuş C, 98, 399, 791, **802**, 906
Rezuş E, 802, 906
Ries H, 781
Ristescu C, 153
Roguţ O, **868**
Romanescu R, 113
Rugină A, **786**, 877, **886**
Russu G, **86**
Rusu G, 439
Rusu M, 306, 809
Rusu T, 886
Rusu V, **7**, **306**

Sandu O, 204
Savu B, 409
Săndică E, 881
Scripcaru D, 650
Scripcaru G, 208
Scurtu R, 759, 763
Scutariu M M, **560**
Seica A, 89
Sfarti C, 59
Sîrbu P, 414
Slătineanu S, 371, 375, 599
Slătineanu SM, 102, 274, 361
Solomiţchi V, 841
Solovăstru L, **646**, **921**

Spac A, 188
Spray DC, 534
Stamate T, **140**
Stan M, 218, 223
Stanciu A, 518, **743**
Stanciu C, 19, 59, 298, 689, 798
Stanciu O G, **59**
Stănescu U, 188
Stătescu G, **212**
Stoica L, **822**
Stoica O, 28, 40, 261, 483
Strat A F, **518**
Strat L, 371, 375, 599
Stratan I, 893
Stratone A, **331**
Stratone C, 331
Şandru V, 98, 399
Şerban DN, **274**
Şerban L, 274
Ştefanache F, 268
Ştefănescu C, 51, **288**, 306
Ştefănescu E, 868
Ştefănescu R, 404, 846

Tansanu I, 786
Târcoveanu E, 148, **817**
Tauşer RG, **40**, **483**
Tănase V, 153
Tănăsescu C, 545, 772
Teleman S, 367, **379**, 494, 524, **650**, 654, **813**
Teodor A, 595
Teodorescu I, 565
Terinte R, 609, 851
Tetraru C, 809
Timofte D, 197
Tinică Gr, 881
Tomac I, 153, 157
Topoliceanu F, 331
Trandafir L, 633
Trifan A, **19**, 59, 689
Trofor A, **323**
Tuchiluş C, **595**

Ţântaru G, 218, **223**
Ţăranu T, 603

Ungureanu C, 494
Ungureanu D, **66**, 179, 121, 282, 383, 388, **551**, 575, 727
Ungureanu G, 502
Urban M, 534

Vasilescu M, 435, 661, **665**
Vâţă A, 759, 763
Vegheş S, 841
Vintilă D, 817
Vlad A, 409
Vlaicu B, 856
Voitcu M, 173
Voroneanu M, 560
Vulpoi C, 575

Zamfir CL, 826
Zamora CD, 903
Zanoschi C, **627**
Zbranca E, 575

INDEX CUVINTE CHEIE

3-Dimethyl-Xantine, 439
7-(2,3-Expoxipropil)-1, 439
7-R-1, 439

Abdominoplasty, 641
Acid Ursodeoxicolic, 733
Acne Vulgaris, 125
Actinic Keratosis, 494
Acute Diarrhea, 877
Acute Hepatitis B, 759
Adenocarcinoma, 9
Adnexial Pathology, 148
Advanced Glycation Endproducts, 727
AIDS, 288
Albendazol, 893
Alcohol Intake, 429
Alcoholic Dilated Cardiomiopathy, 802
Alcoholism, 331
Alloxan, 227
Alternative Pathways, 710
Ambulatory Blood Pressure Monitoring, 89
Amelogenesis Imperfecta, 863
Analytical Assay Of Atropine, 218
Aneurismal Bone Cyst, 913
Angiotensin, 102, 361, 710
ANOVA, 906
Antiatherosclerotic Antisense Ogn, 35
Antibiotherapy, 163
Antibiotic Prophylaxis, 609
Anticancer Antisense Ogn, 35
Antigliadin Antibodies, 633
Antiinflammatory Antisense Ogn, 35
Antimycotic Action, 868
Antisense Design, 483
Antisense Molecular Mechanisms, 483
Antisense Oligooxynucleotides, 483
Antisense Therapy, 40
Antiviral Antisense Drugs, 40
Aortic Diseases, 361, 393, 459, 822, 459
Aortic Rupture, 822
Ash, 51
Asthma, 312
Atherosclerosis, 66, 282
Atrial Septal Defect, 570
Atrioventricular Canal, 570
Atypical Hyperplasia, 813

Basal Cell Carcinoma, 494
BCT, 371
Benign Breast Lesions, 371, 375
Bioengineering, 444
Biphasic Phosphocalcic Ceramic, 913
Bisabolol, 188
Bladder Perforation, 603
Bladder Rupture, 603
Bmi, 113
Body Mass Index (Bmi), 641
Bowen's Disease, 494
Breast Cancer Disease, 349, 425, 540
Breast Conserving Therapy, 599
Breast Preservation Surgery, 599
Brittle Asthma, 718

Caffeine, 872
Calcium Channels, 274
Calcium Ion, 809
Caliceal Stones, 157
Cancer Risk, 375
Cancer, 200, 298, 609
Cardiac Failure, 35
Cardiac Sarcomas, 453
Cardiothoracic Index, 802
Cardiovascular Diseases, 791
Cardiovascular Risk Factor, 121
Caroli Disease, 817
Catalase, 747
CCI, 388
Cefepime, 595
Cefpirome, 595
Celiac Disease, 633
Celiac Trunk, 826
C-Erbb2, 349
Cerebral Palsy, 136
Cerebrospinal Fluid, 809
Cervical Cancer, 524
Chlorhydrate Of Quinine, 661
Choledochal Cyst, 817
Cholestatic Liver Disease, 733
Cholesterol, 791
Chromosomal Abnormalities, 261
Chronic Cough, 312
Chronic Hepatitis B, 689
Chronic Renal Failure, 86

Chronic Stress, 46
Clathrin Coated Vesicles, 361
Colon, 609
Colo-Rectal Cancer, 752
Colpoligamentopexy, 889
Coma, 763, 809
Computer-Aided Morphometry, 9, 354
Congenital Heart Disease, 570
Connexin43, 534
Coreea, 131
Coronary Heart Disease, 767
Cortcosteroides, 763
Cortico-Resistant Asthma, 718
Cost Analysis, 404
C-Urea Breath Test, 59
Cutaneous And Oral Manifestations, 565
Cutaneous Mycoses, 921
Cyclodextrins, 343
Cyclospora Cayetanensis, 877
Cytopathology, 524

Degeneration Of The Mitral Valves, 399
Degenerative Valvular Heart Disease, 98
Dermolipectomy, 641
Dextrocardia, 78
Dextroposition, 78
Diabetes Mellitus, 59, 383, 551
Diabetic Nephropathy, 556
Diastolic And Systolic Function, 383
Differential Diagnosis, 212
Difficult Asthma, 718
Digestive Haemorrhage, 851
Distance Learning, 444
Drug Residues, 737
Drug Stability, 737
Dunn's Procedure, 831
Duodenopancreatic Complex, 826
Dynamic Condylar Screw, 414
Dyslipidemia, 418
Dystonia, 131

Echocardiography, 86
Electronomicroscopic Examination, 125
Encephalitis, 763
Endometrial Carcinoma, 367, 813
Endometrial Hyperplasia, 367, 379
Endovascular Stent, 822
Enterobacteria, 595
Enteroviruses, 763
Environmental Factors, 622
Eosine, 214

Epidemiological Surveilance, 163
Epidemiology, 579
Epilepsy, 136
ER, 540
Esophagoplasty, 409
Essential Hypertension, 121
Essential Oil, 188
ESWL, 157
Ethylic Intoxication, 809
Etiology, 545
Evolution, 759
Experimental Diabetes, 227

Fast Dissolving Dosage Formulation, 337
Femoral Vein, 459
Fenofibrate, 551
Fertility, 173
Fever of Unknown Origin, 545, 772
Fibroblasts, 354
Fine-Structural Findings, 560
Fistula, 197
Flavonoids, 192
Food Additives, 856
Food Contamination, 737
Food Intake, 618
Food Samples, 435
Fourth Generation Cephalosporins, 595
Free Radicals, 502
Free Thiol Groups, 184
Functional Neuroimaging (Pet, Spect, Mrs), 331
Fuzzy System, 425

GABA Receptors, 268
Gastroesophageal Reflux, 312, 798
Global Survival Rate, 786
Gluten-Free Diet, 633
Glycoregulation Disorder, 108
Glyoxalase, 727
Graft Receptor, 317
Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor, 518

Hand Reconstruction, 140
HDLC, 282
Health Manager, 528
Health Status, 622
Heart Malpositions, 78
Helicobacter Pylori, 59, 633
Hellp Syndrome, 204
Hemangioendotheliom, 886
Hemolysis, 253

Hepatitis B, 19
Hipolipidemic Effects, 179
HIV, 288
Hormonal Receptor, 28
Hypergonadotrophic Hypogonadism, 261
Hyperpigmented Plaques, 646
Hypertension, 108, 393, 429
Hypertrophic Cardiomyopathy, 208
Hypogonadotrophic Hypogonadism, 28

Icon System, 306
Image Processing, 306
Immune Reactions, 699
Immune System, 46
Immunohistochemical Staining, 494
Immuno-Hystochemie, 903
Immunosuppressive Activity, 192
Infection Grafts, 459
Infertility, 28, 261
Instrumental Analysis, 343
Integrin, 534
Interactive Graphics, 444
Interferon, 19, 689
Internal Urethrotomy, 846
Internet, 444
Iodide Spectrophotometric Determination, 435
Iodine Deficiency, 575
Ischemic Heart Disease, 72, 487
Isopropyl Ester Pgf2?, 388

Jejunoileal By-Pass, 641

Ks400, 9

Lamivudine, 19, 689
Laparoscopic Approach, 148
Large Consumed Foods, 856
Larynx, 657
LCR, 781
Left Ventricular Dysfunction, 72, 86, 383
Leiomyoma, 379
Leiomyosarcoma, 453
Levodopa Therapy, 131
Levuric Cells, 921
Lipid Peroxidation, 388
Liver Cirhosis, 51
Liver Graft, 317
Liver Pit Cells, 743
Liver, 298, 388
Loss of PR Expression, 540
Lung Transplant, 323

Lymphoma, 903
LYOC, 337

Magnesium Ion, 809
Malgnant Lymphomas, 786
Malondialdehyde, 184
Maslow's Needs Pyramid, 528
Matrixin, 534
Mechanisms, 282
Medium Dyslipidemia, 121
Medular Thymoma, 881
Membrane-Selective Electrode, 218
Mental Adverse Reactions, 131
Mental Retardation, 136
Merpopenem, 589
Mesodermal, 650
Metallo-Beta-Lactamase, 589
Metastases, 298
Methylglyoxal, 727
Mezenchimal Tumor, 881
Micelian Filaments, 921
Microalbuminuria, 383, 556
Monogenic Disorders, 261
Morphea, 646
Motivation Of Work, 528
MRCP, 200
Mucoviscidosis, 323
Mutant Coronavirus, 250
Myocardial Remodeling, 35

NASH, 51
Natural Cytotoxicity Receptors, 743
NCX, 274
Neuroblastoma, 834
Neuroendocrine Axis, 46
Neuroendocrine Reactions, 699
Neuroimmunomodulation, 699
Neurotransmitters, 331
Nicotinic Acid, 179
Nitric Oxide, 502
Nosocomial Infection, 163
NSC, 274
Nuclear Medicine, 306
Nutritional Habits, 618

Obesity, 113, 418, 551
Obstructive Jaundice, 200
Oesophagectomy, 197
Old Age, 72, 767
Oleanolic Acid, 665
Opioid Receptors, 331

Orally Disintegrating Tablets, 337
Organ Donor, 317
Ovarian Cyst, 148
Overlap Syndrome, 448
Oxidative Stress, 66, 502

P53 Protein, 654
Pancreas, 200
Parkinson's Disease, 131
Pelvi-Perineal Prolapse, 889
Pentavalent Vanadium, 661
Peripartum Cardyomyopathy, 512
Peritonitis, 212
Phenylarsine Oxide, 361
Physical Exercise, 108, 487, 767
Pilosebaceous Pathology, 125
Plasmatic Level, 179
Pleurotomy, 163
PMCA, 274
Polarimetric Determination, 661
Polyamines, 361
Portal Vein, 102
Postgonadal Infertility, 261
Postnasal Drip, 312
Post-Renal Transplantation Hyperparathyroidism, 636
Preeclampsia, 204
Pregnancy Induced Hypertension, 204
Pregnancy, 798
Primary Biliary Cirrhosis, 733
Prosthesis Failure, 459
Pulmonary Alveolar Proteinosis, 518
Pulmonary Hydatic Disease, 893
Pyridazines, 868

Ranitidine, 214
Rat, 102, 361
Rectal Cancer, 579
Rectum, 609
Reemergent Transmissible Disease, 250
Reexpresion of Genes, 35
Renal Transplantation, 89
Retrograde Cystography, 603
Retrograde Ureteroscopy, 404

Schiff Bases Reagent, 223
Secondary Hypertension, 89, 393
Serous Papillary Carcinoma, 654
Severe Acute Respiratory Syndrome, 250
Simvastatin, 66
Situs Inversus, 78

Slipped Upper Femoral Epiphisys, 831
Smear, 650
Smoking, 747
Smooth Muscle, 274
SOC, 274
Sonohysterosalpingography, 841
SPECT, 306
Spectrophotometric Assay, 214
Spectrophotometric Determination, 223
Squamos Cell Carcinoma, 494, 560
Stereptozotocin, 227
Steroid Hormones, 798
Steroid Receptors, 654, 813
Stress Urinary Incontinence, 627, 889
Sudden Cardiac Death, 208
Superoxid Dismutase, 747
Superior Mesenteric Artery, 826
Supra-Symphyseal Ligaments, 627
Surfactant, 518
Surgical Parathyroidectomy, 636
Sweat Test, 323
Synthetic Bone Substitute, 913

Taenia Echinococcus, 893
Tatrazoles, 868
Thalamic Neurons, 268
Thalamo-Cortical Feedback, 268
Theobromine, 872
Theophylline, 439, 872
Third Cephalosporin Generations, 589
Thoracic Trauma, 822
Toe To Hand, 140
Toxoplasmosis, 646
Transitional Cell Carcinoma, 613
Traumatic Brain Injury, 809
Trochanteric Fractures, 414
Tubal Infertility, 841
Tuberculous Pleural Effusion, 781
Tumor Necrosis Factor, 534
Type 1 Diabetes Mellitus, 556
Type 2 Diabetes Mellitus, 418

Ultrasound, 200
Upper GI Bleeding, 197
Uremia, 253
Ureteral Stents, 153
Ureterolithotomy, 404
Ureteroscopy, 153
Urethra, 627
Urethral Stricture, 846
Urinary Iodine, 575

Urographic Cystography, 603
UV Spectrophotometry, 665

Vascular Endothelium, 487
Vascular Tumor, 886
Veterinary Drugs, 737
Videostroboscopy, 657

VOC, 274
Voltage-Gated Ca^{2+} Channels, 361

Weight Loss, 641
White Coat Hypertension, 89

Zydis, 337

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Autorii sunt rugaţi în mod deosebit să respecte cu rigoare aceste instrucţiuni, deoarece manuscrisele redactate neconform cu recomandările redacţiei *nu vor fi acceptate*. Întrucât cele mai multe probleme le generează BIBLIOGRAFIA, rugăm autorii să consulte cu atenţie instrucţiunile de mai jos. Acestea au fost redactate conform normelor internaţionale.

*

Avizul ştiinţific asupra conţinutului articolelor trimise la redacţia Revistei Medico-Chirurgicale Iaşi se va obţine numai prin referenţi ştiinţifici externi. În vederea publicării ariticolelor, observaţiile şi sugestiile referenţilor vor fi respectate întocmai.

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman-R. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE, scrise cu capitale, bold, necentrate, caractere de 12 pcts.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Textul articolului va fi scris cu caractere de 12 pts la 1,5 rânduri.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

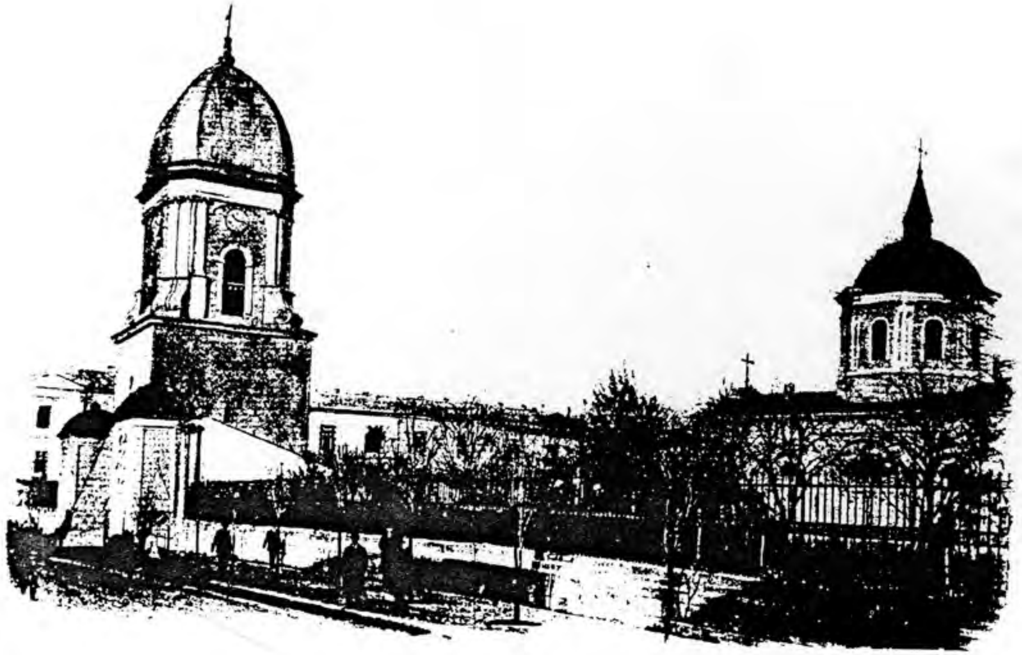
Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG, editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi copiate pe dischetă, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0) dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.



SPITALUL ŞI BISERICA "SF. SPIRIDON"